



**Inês Micaela
Marques Ribau**

**(*E*)-2-[2-(2-Aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-
ona como precursor de novos compostos
heterocíclicos**



**Inês Micaela
Marques Ribau**

**(*E*)-2-[2-(2-Aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona
como precursor de novos compostos heterociclicos.**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química, realizada sob a orientação científica da Doutora Vera Lúcia Marques da Silva, Investigadora Auxiliar e do Professor Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

o júri

Presidente

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva
professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Vera Lúcia Marques da Silva
investigadora auxiliar da Universidade de Aveiro

Doutora Clementina Maria Moreira dos Santos
professora adjunta do Instituto Politécnico de Bragança

agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador deste trabalho, o meu sincero agradecimento por toda a disponibilidade prestada.

À Investigadora Vera Silva, orientadora deste trabalho, pela sua amizade, disponibilidade e compreensão. O meu sincero agradecimento pelos seus ensinamentos e constante ajuda em todo o desenvolvimento deste trabalho.

À Universidade de Aveiro, ao Departamento de Química e a todos os seus funcionários por toda a ajuda prestada.

Aos meus colegas de laboratório particularmente à Joana Pinto que sempre me apoiou e ajudou em tudo que era necessário.

Aos meus Pais um enorme e especial obrigado por todo o esforço, motivação e força que me transmitiram ao longo da minha vida para ultrapassar os obstáculos e chegar aos objetivos que estabeleci para mim mesma.

Aos meus amigos que estiveram sempre presentes e que me motivaram em todas as etapas da minha vida pessoal e académica o meu muito obrigado.

palavras-chave

Quinolin-4(1*H*)-onas, Benzazepinas, Indóis, *N*-Acilação, Halogenação, Redução, Ciclização, Reação de Buchwald-Hartwig, Reação de Ullmann.

resumo

Esta dissertação reporta a síntese de novos derivados de 4-quinolonas com potencial atividade biológica e está dividida em 3 capítulos.

No primeiro capítulo é feita uma breve introdução aos compostos do tipo 4-quinolona, azepina e indol, focando a nomenclatura, atividade biológica e métodos de síntese mais comuns deste tipo de compostos, e é apresentada a nomenclatura dos compostos sintetizados ao longo deste trabalho.

No segundo capítulo são descritas as metodologias desenvolvidas para obtenção dos compostos pretendidos. Foram sintetizados novos derivados de 4-quinolonas via reações de *N*-metilação seguida de ciclização *in situ* da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida, via reações de redução da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona e reações de halogenação da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona e da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona. Posteriormente, fizeram-se estudos de reatividade da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona e da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona. Na reação de redução *in situ* seguida de ciclização intramolecular da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona obteve-se a 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona. Partindo da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona via reações de Buchwald-Hartwig obteve-se a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona. Novas

N-[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]alquilamidas foram obtidas via reações de acilação da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona em piridina seca usando diferentes cloretos de acilo. Numa tentativa de ciclização intramolecular da *N*-[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]-hexanamida via reação de Ullmann intramolecular foi obtida a 2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona. Após a descrição detalhada das metodologias de síntese são apresentadas as principais conclusões deste trabalho e perspectivas futuras.

Por último, no terceiro capítulo, são apresentados os procedimentos experimentais usados para obtenção dos compostos sintetizados e os dados relativos à sua caracterização estrutural, que foi sendo discutida ao longo do segundo capítulo. Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear monodimensional (^1H e ^{13}C) e bidimensional (HSQC, HMBC) e por espectrometria de massa e sempre que possível por espectrometria de massa de alta resolução.

keywords

Quinolin-4(1*H*)-ones, Benzazepines, Indoles, *N*-Acylation, Halogenation, Reduction, Cyclization, Buchwald-Hartwig Reaction, Ullmann Reaction.

abstract

This dissertation reports the synthesis of new 4-quinolone derivatives with potential biological activity and is organised in three chapters.

In the first chapter is presented a brief introduction to the nomenclature, biological activity and most commonly used synthetic methods of 4-quinolones, azepines and indoles, and it is also presented the nomenclature of the compounds synthesized in this work.

In the second chapter, the methodologies developed to obtain the desired compounds are described. New 4-quinolone derivatives were obtained via *N*-methylation followed by *in situ* cyclization reaction of (*E*)-*N*-(2-acetylphenyl)-3-(2-nitrophenyl)acrylamide, via reduction of 1-methyl-2-[2-(2-nitrophenyl)vinyl]-quinolin-4(1*H*)-one and halogenation reactions of 1-methyl-2-[2-(2-nitrophenyl)vinyl]quinolin-4(1*H*)-one and 2-[2-(2-aminophenyl)vinyl]-1-methylquinolin-4(1*H*)-one. Then, reactivity studies of 1-methyl-2-[2-(2-nitrophenyl)vinyl]quinolin-4(1*H*)-one and 2-[2-(2-aminophenyl)vinyl]-3-bromo-1-methylquinolin-4(1*H*)-one were reported. The *in situ* reduction followed by intramolecular cyclization reaction of 1-methyl-2-[2-(2-nitrophenyl)vinyl]quinolin-4(1*H*)-one gave the 2-(1*H*-indol-2-yl)-1-methylquinolin-4(1*H*)-one. Starting from the 2-[2-(2-aminophenyl)vinyl]-3-bromo-1-methylquinolin-4(1*H*)-one via Buchwald-Hartwig reaction the 11-methyl-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-one was obtained. New *N*-[2-(2-(3-bromo-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-2-yl)vinyl)phenyl]alkylamides were obtained through acylation reactions of 2-[2-(2-aminophenyl)vinyl]-3-bromo-1-methylquinolin-4(1*H*)-one in dry pyridine with various acyl chlorides. In an attempt to achieve the intramolecular cyclization of *N*-[2-(2-(3-bromo-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-2-yl)vinyl)phenyl]-hexanamide via intramolecular Ullmann reaction the 2-(1-hexanoyl-1*H*-indol-2-yl)-1-methylquinolin-4(1*H*)-one was obtained. After the description of the synthetic methodologies developed, the conclusions and future perspectives are presented.

Finally, the third chapter presents the experimental procedures followed to prepare the compounds obtained in this work and the data regarding to their structural characterization which was discussed along the second chapter. The compounds synthesized were characterized by one-dimensional (¹H and ¹³C) and two-dimensional (HSQC, HMBC) NMR spectroscopy and by mass spectrometry. Whenever possible, high resolution mass spectrometry data were also presented.

ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
CAN	Nitrato de Cério e Amónio(IV)
cat.	Catalítico
d	Dupleto
DA	Recetor dopamina
DCC	<i>N,N'</i> -diciclo-hexilcarbodiimida
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplete de dupletos
dt	Duplo tripleto
δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
Δδ	Diferença de desvios químicos (em ppm)
DMEDA	<i>N,N</i> -Dimetiletilenodiamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMF-DMA	Dimetilformamida-dimetilacetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espetrometria de massa
EMAR	Espetrometria de massa de alta resolução
equiv	Equivalente molar
ESI+	Eletrospray em modo positivo
GPCRs	Recetores acoplados à proteína G
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>)
Int. rel.	Intensidade relativa
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
M⁺	Ião molecular
m	Multiplete
Me	Metilo
min.	Minuto
m/z	Relação massa/carga (espetrometria de massa)

MW	Micro-ondas (<i>Microwave</i>)
NOESY	Espetroscopia de efeito nuclear de Overhauser (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
NMP	N-metilpirrolidin-2-ona
OBn	Benzilo
OMe	Metoxilo
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTf	Triflato
p.f	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
PPA	Ácido polifosfórico
PPARs	Recetores ativados pelo proliferador de peroxissomas
ppm	Partes por milhão
4-PPy	4-Pirrolidinopiridina
PTT	Tribrometo de feniltrimetilamónio
Py	Piridina
Rf	Fator de retardo
RMN de ¹H	Espetroscopia de ressonância magnética nuclear de protão
RMN de ¹³C	Espetroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
η	Rendimento
s	Singuleto
SNC	Sistema nervoso central
t	Tripleto
t.a	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetrabutilamónio
<i>t</i>-BuOH	<i>terc</i> -Butanol
<i>t</i>-BuOK	<i>terc</i> -Butóxido de potássio
1,2,4-TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Tosilo
tt	Triplo tripleto

ÍNDICE

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
Abreviaturas.....	xiii
Índice.....	xv

CAPÍTULO I- INTRODUÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

1. Introdução	2
1.1. Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	2
1.1.1. Descoberta	2
1.1.2. Estrutura química e nomenclatura	2
1.1.3. Ocorrência natural.....	4
1.1.4. Atividade biológica.....	5
1.1.5. Métodos de síntese de quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	15
1.2. Benzazepinas	32
1.2.1. Estrutura química e nomenclatura	32
1.2.2. Atividade biológica.....	33
1.2.3. Métodos de síntese de azepinas	36
1.3. Indóis	41
1.3.1. Descoberta, estrutura química e nomenclatura	41
1.3.2. Ocorrência natural.....	42
1.3.3. Atividade biológica.....	43
1.3.4. Métodos de síntese de indóis	46
2. Nomenclatura dos compostos sintetizados	58
2.1. (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-Acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamidas	58
2.2. (<i>E</i>)-2-[2-(2-Nitrofenil)vinil]quinolin-4-(1 <i>H</i>)-onas	58
2.3. Nomenclatura da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona com o núcleo indol	59
2.4. 2-[2-(2-Aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	60
2.5. <i>N</i> -[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]alquil/arilamidas	60
2.6. Nomenclatura da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona fundida com o núcleo de benzazepina: 11-metil-5 <i>H</i> -benzo[6,7]azepino[3,2- <i>b</i>]quinolin-6(11 <i>H</i>)-ona.....	62

CAPÍTULO II- SÍNTESE E CARATERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS

1. Objetivo do trabalho e estratégia de síntese	64
2. Síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	65
2.1. Síntese da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida	65
2.2. Síntese da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida	69
2.3. Síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	73
3. Estudos de reatividade da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	77
3.1. Reações de halogenação	77
3.1.1. Síntese de (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas a partir da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	77
3.1.2. Síntese das (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas a partir da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	81
3.2. Reações de ciclização intramolecular	90
3.2.1. A partir da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	90
3.2.2. A partir da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	93
3.3. Reações <i>N</i> -arilação intramolecular	93
3.3.1. Reações de Ullmann	94
3.3.2. Reações de Buchwald-Hartwig.....	95
3.4. Reações de <i>N</i> -alquilação e posterior aminação intramolecular	104
3.4.1. Reações de <i>N</i> -alquilação da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	104
3.4.2. Reações de <i>N</i> -alquilação a partir da 11-metil-5 <i>H</i> -benzo[6,7]azepino[3,2- <i>b</i>]quinolin-6(11 <i>H</i>)-ona.....	105
3.4.3. Reações de <i>N</i> -alquilação da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona seguida de aminação intramolecular	106
4. Conclusões e considerações finais.....	123

CAPÍTULO III- PARTE EXPERIMENTAL

1. Reagentes e equipamentos utilizados	128
2. Procedimentos experimentais	130
2.1. Síntese da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida	130
2.2. Síntese da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida via metilação e ciclização <i>in situ</i>	131
2.3. Síntese da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	132

2.4. Síntese da (<i>E</i>)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	133
2.5. Síntese da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	134
2.6. Síntese da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>Z</i>)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	135
2.7. Síntese da (<i>E</i>)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	136
2.8. Síntese da 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	137
2.9. Síntese da (<i>Z</i>)- <i>N</i> -[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]acetamida	138
2.10. Síntese da <i>N</i> -[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]-hexanamida	139
2.11. Síntese da <i>N</i> -[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]octanamida	141
2.12. Síntese da 4-cloro- <i>N</i> -[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]benzamida	142
2.13. Síntese da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona a partir da <i>N</i> -[2-(2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil)fenil]-hexanamida	143
2.14. Síntese da 11-metil-5 <i>H</i> -benzo[6,7]azepino[3,2- <i>b</i>]quinolin-6(11 <i>H</i>)-ona	144
3. BIBLIOGRAFIA	146

Esta dissertação reporta a síntese de compostos do tipo quinolin-4(1*H*)-ona (4-quinolona) e sua transformação em novos derivados contendo na sua estrutura uma unidade de benzazepina ou de indol.

As quinolin-4(1*H*)-onas, as azepinas e os indóis são famílias de compostos, encontrados na natureza, que apresentam um largo espectro de atividade biológica. Por este motivo, o interesse no estudo da bioatividade e respectivas aplicações biológicas deste tipo de compostos tem estimulado o desenvolvimento de diversas rotas de síntese, permitindo, desta forma, a introdução de várias modificações estruturais nestes heterociclos. O objetivo geral do trabalho envolve a síntese da (*E*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona e a sua transformação em novos derivados de 4-quinolonas, alguns destes contendo unidades de azepina e de indol na sua estrutura, através de diferentes transformações químicas. Assim, foram estudadas reações de *N*-metilação e ciclização, halogenação, redução, acilação e reações de Buchwald-Hartwig e de Ullmann. Pretende-se obter novos compostos com potencial atividade biológica, visando a procura de novos agentes terapêuticos. A grande variedade estrutural presente nos compostos do tipo 4-quinolona, descritos na literatura, conduziu ao aparecimento de novas moléculas com maior bioatividade e com características cada vez mais favoráveis à sua utilização para fins terapêuticos. Estas características foram fulcrais para o sucesso no tratamento de diversas patologias e por este mesmo motivo reforçam, ainda mais, o interesse na procura de novos agentes terapêuticos derivados de quinolonas.

No primeiro capítulo pretende-se apresentar três importantes famílias de compostos heterocíclicos de nitrogénio, as quinolin-4(1*H*)-onas, as azepinas e os indóis, bastante interessantes a nível químico e biológico. É apresentada a estrutura química e relatada a sua ocorrência na natureza, assim como as principais atividades biológicas que lhe estão associadas. São ainda apresentados alguns métodos de síntese destes três tipos de compostos, principalmente os mais frequentemente reportados na literatura. Neste mesmo capítulo é apresentada e explicada a nomenclatura atribuída aos diversos compostos sintetizados de forma a tornar mais fácil a compreensão do trabalho apresentado nos capítulos seguintes.

No segundo capítulo são apresentadas as diversas transformações químicas estudadas neste trabalho, os resultados obtidos, a discussão dos mesmos e da caracterização estrutural dos compostos sintetizados, e ainda as conclusões e considerações finais acerca do trabalho desenvolvido nesta dissertação.

Por fim, no terceiro capítulo, são descritos todos os procedimentos experimentais desenvolvidos para a síntese dos compostos apresentados neste trabalho bem como os dados relativos à sua caracterização estrutural.

.

**CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO E NOMENCLATURA
DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS**

1. Introdução

1.1. Quinolin-4(1*H*)-onas

1.1.1. Descoberta

Em 1962, durante a síntese da cloroquina, um agente antimalárico, formou-se um subproduto, o ácido nalidíxico¹ (**Figura 1**), que demonstrava ter atividade antibacteriana contra um vasto número de microrganismos responsáveis por diversas infeções no Homem e noutros animais, tendo como mecanismo de ação a inibição da síntese da enzima ADN girase. Nos anos 80, este derivado da quinolin-4(1*H*)-ona começou a ser utilizado no tratamento de infeções urinárias e diarreias. Esta descoberta deu a conhecer a importância das quinolin-4(1*H*)-onas e suscitou o interesse pelo estudo mais aprofundado destes compostos, nomeadamente pela síntese de novos derivados. Estes também vieram a demonstrar uma grande aplicabilidade no combate de diversas doenças, sobretudo no tratamento de infeções causadas por agentes bacterianos, tendo sido utilizados em substituição de outros fármacos que, por razões de toxicidade ou resistência por parte dos microrganismos, se tornaram menos eficazes no combate das infeções bacterianas.

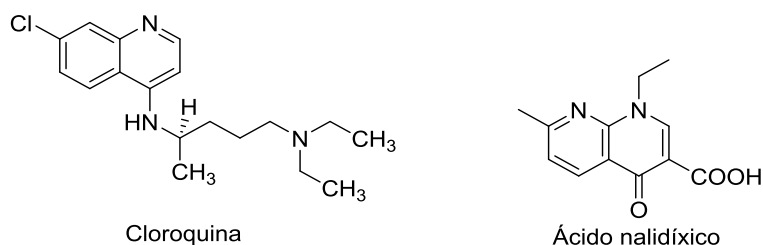


Figura 1: Estrutura do ácido nalidíxico.

1.1.2. Estrutura química e nomenclatura

As quinolin-4(1*H*)-onas também designadas como 4-quinolonas constituem uma família de compostos heterocíclicos contendo um átomo de nitrogénio na posição 1 e um grupo carbonilo na posição 4, tendo como núcleo base um anel piridona fundido a um anel benzénico. Por este motivo também podem ser denominadas benzo- γ -piridonas (**Figura 2**).²

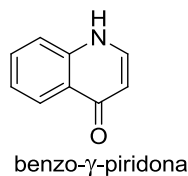


Figura 2: Estrutura da benzo- γ -piridona.

De acordo com a atual nomenclatura IUPAC, primeiramente começa-se pela identificação de uma estrutura parental, seguida da indicação das modificações estruturais necessárias para assinalar as diferenças em relação ao composto original.^{3,4} Deste modo, as quinolin-4(1*H*)-onas (**2**) assumem o nome do núcleo que contém o número máximo de ligações duplas, ou seja, o núcleo quinolina (**1**). Nestas circunstâncias, é ainda necessário indicar no nome do sistema heterocíclico aromático, a posição onde não existem ligações duplas e para tal indica-se a presença de um átomo de hidrogénio adicional nessas posições, utilizando, para isso, o número que o localiza seguido da letra H em itálico. Deve ser também, adicionado um sufixo correspondente à modificação estrutural adicional, ou seja, o sufixo-ona. O hidrogénio anterior passa a ser citado entre parêntesis, depois do localizador correspondente à característica estrutural suplementar, dando-se assim a designação final de quinolin-4(1*H*)-ona. A numeração assumida é a mesma do núcleo que lhe deu origem, onde são adicionadas as respectivas modificações estruturais.

Por resultarem da fusão de dois anéis, neste tipo de heterociclos denomina-se o anel benzénico por anel A e o anel γ -piridona por anel B (**Figura 3**).

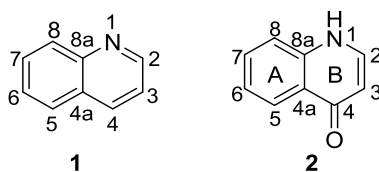


Figura 3: Estrutura base e numeração dos núcleos quinolina (**1**) e quinolin-4(1*H*)-ona (**2**).

1.1.3. Ocorrência natural

Existem poucos exemplos do isolamento de alcalóides contendo na sua estrutura o núcleo quinolin-4(1*H*)-ona (**2**), uma vez que as fontes naturais de onde são geralmente isolados os compostos contendo unidades estruturais deste tipo são bastante restritas.

As quinolin-4(1*H*)-onas encontram-se maioritariamente nas plantas da família das Rutáceas.^{5,6} Os compostos isolados a partir de plantas desta família possuem propriedades biológicas interessantes e derivam biossinteticamente do ácido antranílico (**3**) (**Figura 4**) que é o precursor biossintético do núcleo quinolina (**1**).⁷

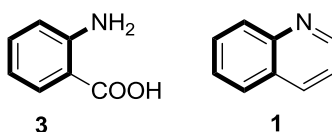


Figura 4: Estruturas do ácido antranílico (**3**) e da quinolina (**1**).

Os compostos isolados a partir desta família de plantas que têm demonstrado maior relevância, devido às suas importantes propriedades biológicas, são a evocarpina (**4**), a eduleína (**5**), a japonina (**6**) e a graveolina (**7**) (**Figura 5**). A evocarpina (**4**), um derivado de *N*-metilquinolin-4(1*H*)-onas, que possui uma cadeia hidrocarbonada na posição C-2, foi isolada a partir dos frutos da *Evodia Rutaecarpa*. Este composto demonstrou possuir potente atividade antibacteriana⁸ e aplicação no tratamento de doenças neurológicas como Parkinson e Alzheimer.⁹ A eduleína (**5**) e a japonina (**6**), são dois exemplos de derivados de 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas, isoladas a partir do extrato das folhas *Orixa Japonica*, que atuam como relaxantes musculares.¹⁰ A graveolina (**7**), isolada a partir do extracto de *Ruta Graveolens*, apresenta atividade citotóxica e fitotóxica¹¹ e também propriedades antifúngicas.¹²

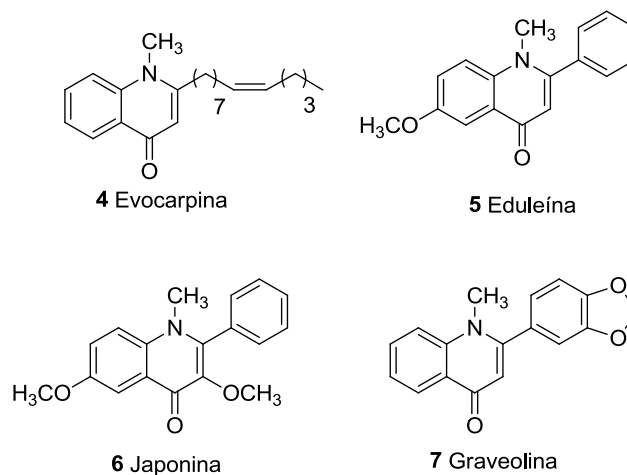


Figura 5: Quinolin-4(1*H*)-onas isoladas a partir de plantas da família das Rutáceas.

Podem encontrar-se compostos do tipo quinolin-4(1*H*)-ona noutras famílias de plantas, como as Esterculiáceas (**8**), embora muito esporadicamente.¹³ Também já foram isolados compostos deste tipo em animais marinhos, esponjas (**9**)¹⁴ e corais (**10**),¹⁵ e em microrganismos, sobretudo em fungos (**11**)¹⁶ e bactérias (**12,13**)¹⁷ (**Figura 6**).

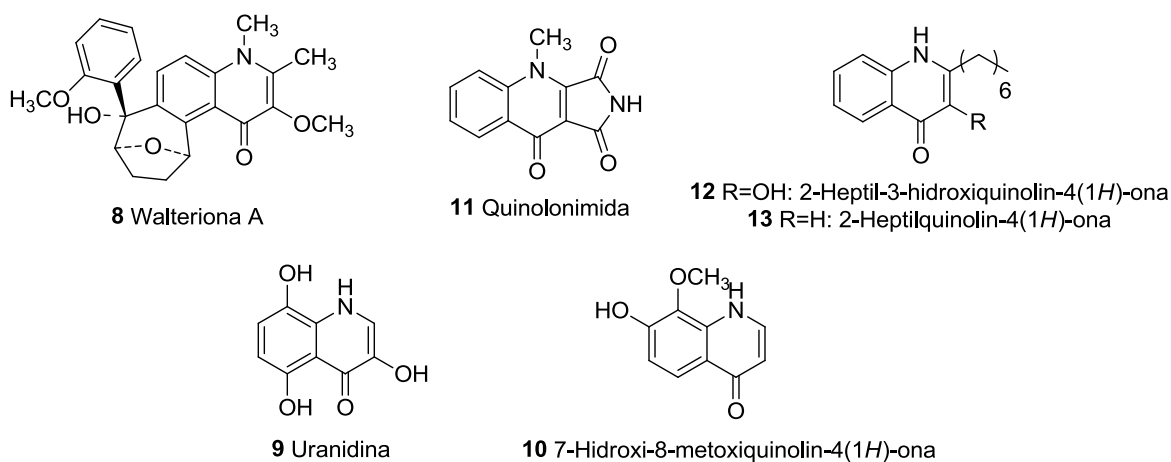


Figura 6: Exemplos de quinolin-4(1*H*)-onas isoladas a partir de plantas, microrganismos e animais marinhos.

1.1.4. Atividade biológica

O estreito espectro de ação e a toxicidade associada às primeiras quinolin-4(1*H*)-onas criaram a necessidade de efetuar modificações estruturais desses compostos, levando ao aparecimento de novos derivados.

Apesar das quinolin-4(1*H*)-onas se encontrarem na natureza, a maioria dos seus derivados são de origem sintética. Estes compostos apresentam atividades biológicas em diversas áreas, mas a sua utilização mais comum é como antibióticos de largo espectro. As quinolin-4(1*H*)-onas evoluíram ao longo dos anos, passando de simples agentes antibacterianos com um espectro de ação limitado, essencialmente contra bactérias Gram-negativas, e com um número de indicações terapêuticas reduzido, para uma das mais usadas classes de antibióticos em todo o mundo e com uma variedade de aplicações terapêuticas em infeções causadas por diversas bactérias.

As quinolin-4(1*H*)-onas mais conhecidas do ponto de vista farmacológico apresentam um grupo carboxílico na posição 3 do anel γ -piridona (**Figura 7**).

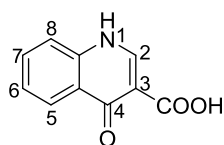


Figura 7: Quinolin-4(1*H*)-ona com atividade antibacteriana.

Deste núcleo base derivam as quinolin-4(1*H*)-onas fluoradas e não fluoradas¹⁸ e, por isso, esta característica estrutural parece ser fundamental para a atividade antibacteriana. A procura de novos agentes antibacterianos com menos efeitos secundários, menor toxicidade, maior biodisponibilidade e mais resistentes a mecanismos de defesa das bactérias, tem levado os cientistas a sintetizarem novos derivados de quinolin-4(1*H*)-onas e a desenvolverem novos métodos de síntese destes compostos, principalmente de fluoroquinolin-4(1*H*)-onas.

A introdução de um átomo de fluor na posição C-6 deu origem às 6-fluoroquinolin-4(1*H*)-onas e veio revolucionar a atividade antibacteriana deste tipo de compostos. Desde então, iniciou-se um processo intensivo de estudo e síntese química desta família de compostos, de forma a aperfeiçoar a relação estrutura-atividade e consequentemente melhorar a atividade antibacteriana e a farmacocinética, reduzindo a toxicidade e as interações medicamentosas.^{19,20} Presentemente, as fluoroquinolin-4(1*H*)-onas estão aprovadas pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose, uma vez que possuem atividade contra micobactérias, incluindo a *Mycobacterium tuberculosis*,²¹ e o seu uso como fármacos de combate à multirresistência destas bactérias tem aumentado, devido ao facto de possuírem elevada

atividade e um espectro de ação alargado e de puderem ser administradas oralmente. As fluoroquinolin-4(1*H*)-onas são também utilizadas no tratamento de bronquite crónica, pneumonia, infeções do trato urinário, diarreia bacteriana, inflamação renal, infeções na próstata, pele e tecidos moles.^{20,22,23}

Apesar das quinolin-4(1*H*)-onas serem conhecidas essencialmente pela sua atividade antibacteriana, o interesse no desenvolvimento de novas moléculas deste tipo, nas últimas décadas, deve-se ao facto de apresentarem também outras propriedades farmacológicas muito interessantes, destacando-se a atividade antiviral relevante contra o vírus HIV e contra o vírus herpes simplex 1, atividade antiplaquetária, antimalárica e como protetores cardiovasculares.^{6,22} As 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas, em particular, são usadas como agentes antitumorais, induzindo morte celular de diversas células cancerígenas, e como agentes antimitóticos.^{5,22} A título de exemplo, a vosaroxina (**11**), uma naftiridin-4(1*H*)-ona (**Figura 8**), encontra-se presentemente na fase III de ensaios clínicos, nos Estados Unidos da América, sendo estudada como agente terapêutico para o tratamento da leucemia mielóide.²⁴

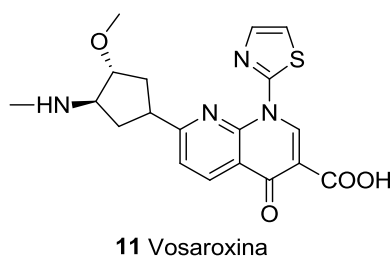


Figura 8: Estrutura da vosaroxina (**11**).

Os recetores canabinóides, os seus ligandos endógenos e as proteínas responsáveis pela captação e inativação celular endocanabinóide, constituem o sistema endocanabinóide e representam potenciais alvos para desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento de diversas patologias, tais como, perda de apetite em pacientes com SIDA, obesidade, inflamações, perturbações gastrointestinais e cardiovasculares e doenças neurodegenerativas. Os receptores CB₁ estão localizados essencialmente no sistema nervoso central e os receptores CB₂ são encontrados predominantemente no sistema imunitário. Alguns derivados de quinolin-4(1*H*)-ona-3-carboxamidas (**12**) (**Figura 9**) têm

sido amplamente utilizados como ligandos canabinóides principalmente para recetores do tipo CB₂.²⁵

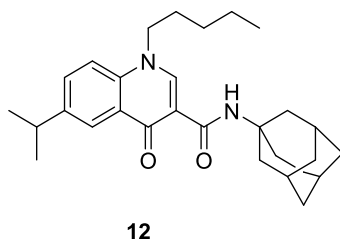


Figura 9: Estrutura de um derivado de quinolin-4(1*H*)-ona-3-carboxamida (**12**).

1.1.4.1. Atividade antibacteriana- classificação das quinolin-4(1*H*)-onas

As quinolin-4(1*H*)-onas podem ser classificadas por gerações, consoante a sua estrutura química, a sua potência, o espectro de atividade antibacteriana e a época em que surgiram.^{20,26,27} Atualmente existem 4 gerações de quinolin-4(1*H*)-onas, contudo a classificação de alguns derivados ainda é ambígua e varia consoante os autores.

1.1.4.1.1. Quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração

A primeira geração de quinolin-4(1*H*)-onas surgiu nos anos 70 e caracterizam-se por apresentarem um reduzido espectro de atividade antibacteriana. Possuem atividade moderada contra bactérias Gram-negativas e têm uma distribuição sistémica mínima. Não inclui outras espécies de grande relevância, tais como as bactérias aeróbias e as Gram-positivas. No entanto, apresentam boa absorção oral e permitem altas concentrações no trato urinário, tornando-os agentes antibacterianos de escolha para o tratamento de infeções não complicadas do foro urinário. Como exemplos de quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração temos o ácido nalidíxico (**13**), o ácido oxolínico (**14**), a cinoxacina (**15**), o ácido pipemídico (**16**) e a flumequina (**17**) (**Figura 10**).^{28,29,30} A flumequina (**17**) foi a primeira fluoroquinolin-4(1*H*)-ona a ser sintetizada e, por demonstrar propriedades farmacocinéticas superiores e um aumento no espectro de ação relativamente às quinolin-4(1*H*)-onas não fluoradas, permitiu o desenvolvimento de agentes antibacterianos mais potentes e eficazes.³¹

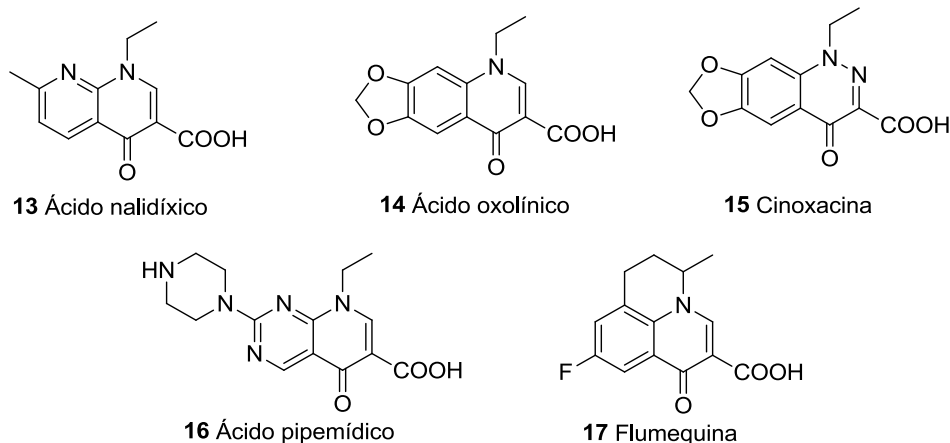


Figura 10: Primeira geração de quinolin-4(1*H*)-onas.

1.1.4.1.2. Quinolin-4(1*H*)-onas de segunda geração

Na década de 80 surgem as quinolin-4(1*H*)-onas de segunda geração que têm a particularidade de conterem na sua estrutura um átomo de flúor na posição C-6. Estas diferem das quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração em dois pontos fulcrais, a presença de um átomo de fluor que permite aumentar a afinidade com as enzimas topoisomerases do tipo I e, deste modo, aumentar a capacidade de penetração no interior das células bacterianas, e a presença de um substituinte piperazinilo (diamida cíclica) na posição 7.³² Clinicamente possuem atividade mais alargada contra as bactérias Gram-negativas do que as quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração, contudo têm atividade moderada contra as bactérias Gram-positivas e contra agentes anaeróbios. Como exemplos de compostos pertencentes à segunda geração temos a norfloxacin (18), a enrofloxacin (19), a fleroxacin (20), a lomefloxacin (21), a ciprofloxacin (22) e a ofloxacin (23) (**Figura 11**). O aparecimento de quinolin-4(1*H*)-onas como a ciprofloxacin (22) e a ofloxacin (23) permitiu a administração destes agentes por via intravenosa o que até então era feita apenas por via oral, contribuindo significativamente para o tratamento de um maior número de infeções.^{33,34}

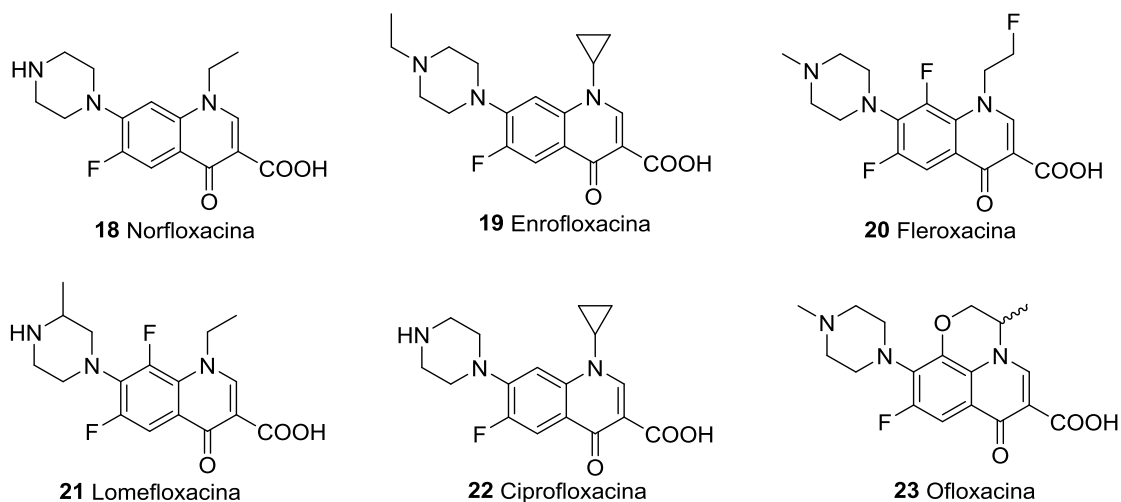


Figura 11: Segunda geração de quinolin-4(1*H*)-onas.

1.1.4.1.3. Quinolin-4(1*H*)-onas de terceira e quarta geração

Estas quinolin-4(1*H*)-onas mais recentes (**24-34**) são caracterizadas por serem dotadas de maior complexidade estrutural, resultando em características novas e particularmente favoráveis (**Figura 12 e 13**). Mantêm a atividade contra as bactérias Gram-negativas, mas a atividade contra as bactérias Gram-positivas é consideravelmente melhor. A principal diferença, que permite distinguir as quinolin-4(1*H*)-onas de terceira geração (**24-29**) (**Figura 12**) das de quarta (**30-34**) (**Figura 13**) prende-se com a eficácia destas últimas contra bactérias anaeróbias.³⁵

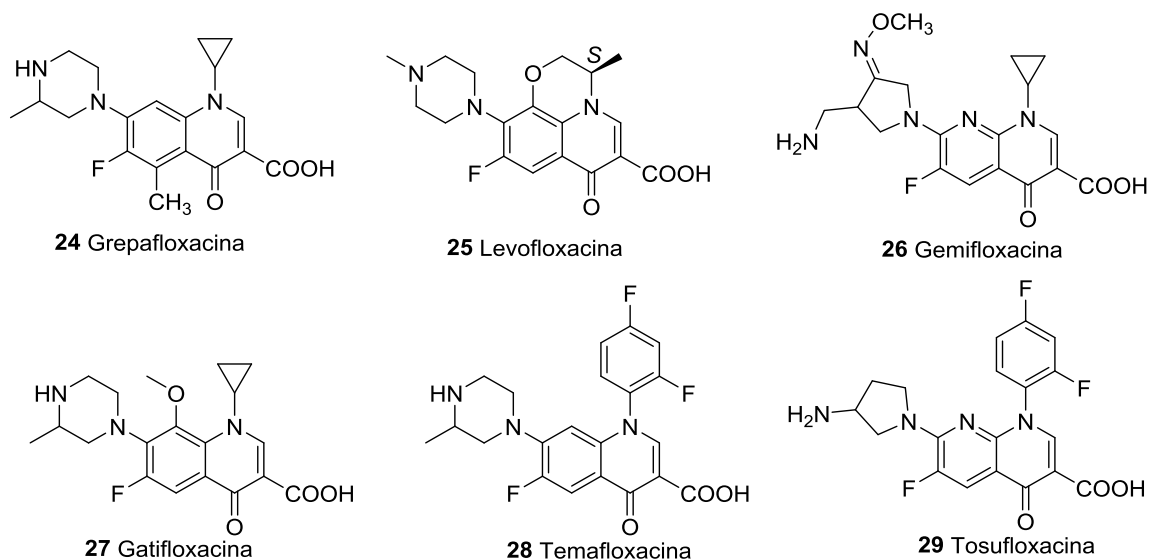


Figura 12: Terceira geração de quinolin-4(1*H*)-onas.

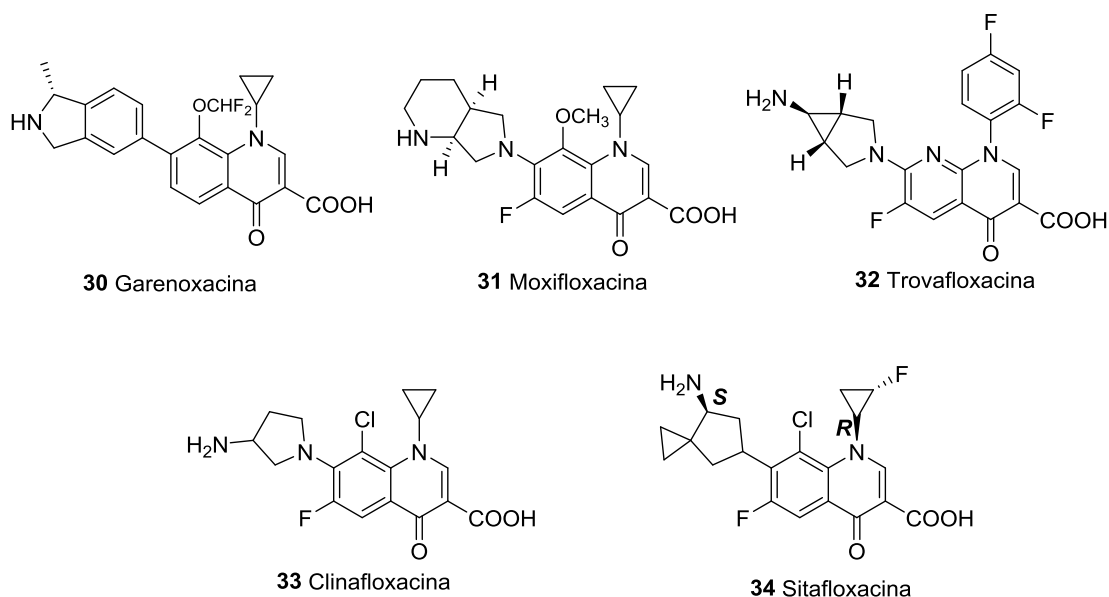


Figura 13: Quarta geração de quinolin-4(1H)-onas.

1.1.4.2. Relação estrutura-atividade biológica das quinolin-4(1H)-onas

A evolução das quinolin-4(1H)-onas deve-se à procura de novos derivados com características melhoradas e aos diversos estudos de estrutura-atividade efetuados no sentido de perceber a relação entre a estrutura química e o espectro de ação antibacteriano, a farmacocinética e a toxicidade dos compostos estudados (**Figura 14**).³⁶

A presença dos grupos carbonilo coplanares nas posições C-3 e C-4 é crucial para uma potente atividade antibacteriana, uma vez que é neste local que ocorre a interação do fármaco com o ADN do microrganismo, ou seja, é neste local que se estabelece a ligação ao complexo ADN girase por ligações de hidrogénio. Em C-2, ou posição **R**², a presença de um átomo de hidrogénio é a mais favorável.

Na posição **R**¹ a presença de grupos substituintes é muito importante uma vez que impede a enolização da quinolin-4(1H)-ona para o seu tautómero 4-hidroxiquinolina, que não apresenta atividade antibacteriana. A presença de grupos ciclopentilo e etilo melhoram a atividade contra bactérias Gram-negativas, enquanto que a presença de grupos fluorofenilo aumenta a atividade contra bactérias anaeróbias.

A presença de grupos pouco volumosos na posição **R**⁵ tem demonstrado um aumento da atividade de algumas quinolin-4(1H)-onas contra bactérias Gram-positivas, especialmente a presença do grupo amina e do grupo metilo.

A posição mais sensível das quinolin-4(1*H*)-onas é a posição **R**⁶, principalmente se existir nesta posição um átomo de flúor, uma vez que estas quinolin-4(1*H*)-onas demonstraram possuir maior atividade antibacteriana, características farmacocinéticas mais vantajosas relativamente a outros agentes e espectro de ação significativamente maior, aumentando, deste modo, a eficácia contra as bactérias Gram-negativas. Além disso, apresentaram melhor atividade inibidora da ADN girase e melhor penetração celular.

O estudo da relação estrutura-atividade do ácido 1-etil-1,4-di-hidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico monossustituído demonstrou que de entre os grupos substituintes nitro, acetilo, cloro, metoxilo, dimetilamino e piperazinilo, este último apresentava melhores resultados quando está ligado à posição **R**⁷. A introdução de um grupo básico aumenta a atividade antibacteriana e influencia o espectro de ação do composto. A substituição com um grupo piperazina é bastante comum e aumenta a atividade antibacteriana, contra as bactérias Gram-negativas, mas a presença de grupos alquila no anel piperazina aumenta a sua atividade contra bactérias Gram-positivas e aumenta a penetração nos tecidos. A substituição com grupos aminopirrolidina ou azabícclos esta associada ao aumento da atividade contra bactérias Gram-positivas.

Quando está presente um átomo de carbono na posição **X**⁸, a substituição do átomo de hidrogénio ligado a esse carbono por halogénios, grupos metilo ou metoxilo aumenta a atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e anaeróbias. A substituição do C-8 por um átomo de nitrogénio origina as naftiridinas que geralmente estão associadas à melhoria da farmacocinética exibindo propriedades antibacterianas.

Na **Figura 14** está exemplificado, para cada posição do núcleo de quinolin-4(1*H*)-ona a importância dessa posição e dos respetivos substituintes para a atividade antibacteriana.

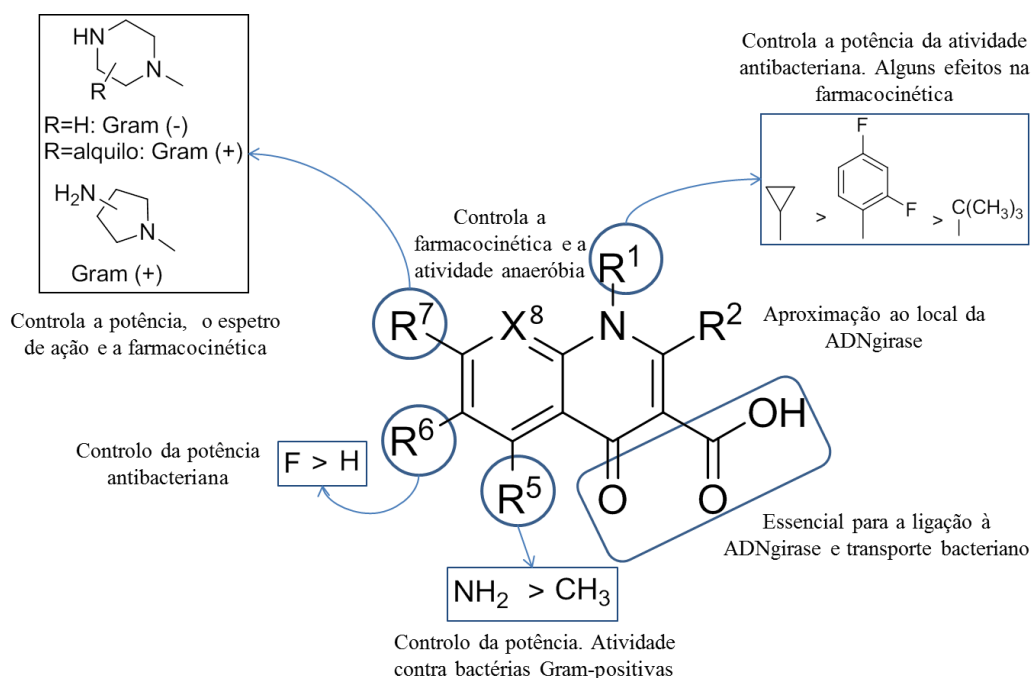


Figura 14: Relação estrutura-atividade biológica das quinolin-4(1*H*)-onas com atividade antibacteriana. Adaptado de 26 e 39

1.1.4.3. Mecanismo de ação

As proteínas que regulam o enrolamento e a relaxação da molécula do ácido desoxirribonucleico (ADN) pertencem a uma família de enzimas denominadas por topoisomerases. O funcionamento adequado das topoisomerases assegura a manutenção do nível adequado de empacotamento molecular do ADN. Estas enzimas são muito importantes nas fases de replicação, reparação e decatenação do ADN, sendo vitais para a sua correta biossíntese. Devido à característica compacta do ADN, a duplicação do cromossoma bacteriano passa por problemas topológicos durante a divisão celular que são resolvidos pelas topoisomerases, que têm a capacidade de romper a hélice do ADN e reparar o local de ruptura. Até ao momento foram identificadas quatro topoisomerases (topoisomerases I-IV), classificadas em tipo I e II. As de tipo I promovem o corte de ADN de cadeia simples e as de tipo II atuam em ADN de cadeia dupla.

As quinolin-4(1*H*)-onas têm como principal alvo de ação duas enzimas bacterianas pertencentes às topoisomerases do tipo II, a ADN girase ou topoisomerase II e a topoisomerase IV. A afinidade pelo local de ação depende quer da estrutura das quinolin-4(1*H*)-onas quer do género de bactérias. As quinolin-4(1*H*)-onas demonstram afinidade

com o ADN, e já foi proposta a sua interação, através da formação de pontes de hidrogénio, pelos grupos 3-carboxilo e 4-oxo.

De um modo geral, a atividade contra bactérias Gram-negativas está associada à inibição da ADN girase e a atividade contra bactérias Gram-positivas à topoisomerase IV. As quinolin-4(1*H*)-onas inibem a síntese do ADN bacteriano por clivagem do complexo fármaco(quinolin-4(1*H*)-ona)-enzima-ADN das enzimas ADN girase e topoisomerase IV, resultando numa eficiente morte bacteriana.³³

1.1.4.4. Resistência e futuro das quinolin-4(1*H*)-onas

A resistência às quinolin-4(1*H*)-onas tem múltiplos mecanismos e um impacto clínico bastante significativo. Existem dois mecanismos principais de resistência aplicados pelas bactérias para escapar à ação do antibiótico.⁴⁰ O primeiro prende-se com o impedimento do acesso do fármaco ao sítio ativo, que pode ocorrer pela redução da entrada do fármaco na célula ou bombeamento do fármaco para fora da célula, ou seja, por processos de captação/efluxo das quinolin-4(1*H*)-onas. A resistência das bactérias às quinolin-4(1*H*)-onas, pode ser também associada à produção por parte das bactérias de novas enzimas que desativam ou modificam as moléculas. As mutações genéticas das enzimas alvo destes agentes antibacterianos podem ocorrer rapidamente durante o tempo de terapia com fluoroquinolin-4(1*H*)-onas e este facto pode ser limitante no uso destes antibióticos.

O efeito causado pelas quinolin-4(1*H*)-onas depende da concentração e não do tempo de administração tendo por isso um longo efeito pós-antibiótico, ou seja, o período de tempo sobre o qual, após a remoção completa do antibiótico não se verifica crescimento do alvo bacteriano.

O futuro das quinolin-4(1*H*)-onas passa pela síntese de novos derivados, mais potentes e de largo espectro de atividade, que apresentem uma excelente atividade para ambos os tipos de enzimas, uma vez que o facto de ser menos provável a mutação de ambos os tipos de enzimas leva a maior dificuldade em criar resistências às quinolin-4(1*H*)-onas por parte das bactérias. Este ponto é fulcral para o sucesso das quinolin-4(1*H*)-onas como antibióticos. É urgente desenvolver novas estratégias para minimizar o desenvolvimento de resistência aos antibióticos.

1.1.5. Métodos de síntese de quinolin-4(1H)-onas

1.1.5.1. Visão global dos métodos de síntese de quinolin-4(1H)-onas

Duas abordagens clássicas para a síntese de quinolin-4(1H)-onas consistem na reação de Conrad-Limpach e na reação de Niementowski.⁴¹ A síntese de Conrad-Limpach envolve a condensação de β -cetoésteres com anilinas seguida de ciclização térmica a temperaturas elevadas, enquanto que a reação de Niementowski envolve a condensação do ácido antranílico com uma cetona ou um aldeído. Contudo os métodos de síntese de quinolin-4(1H)-onas podem ser agrupados com base na ligação que se forma para dar origem ao anel piridin-4(1H)-ona. Deste modo, consideram-se cinco métodos de síntese de acordo com as cinco ligações possíveis, considerando como precursor o composto do passo imediatamente anterior à formação do anel piridin-4(1H)-ona (**Figura 15**).⁴²

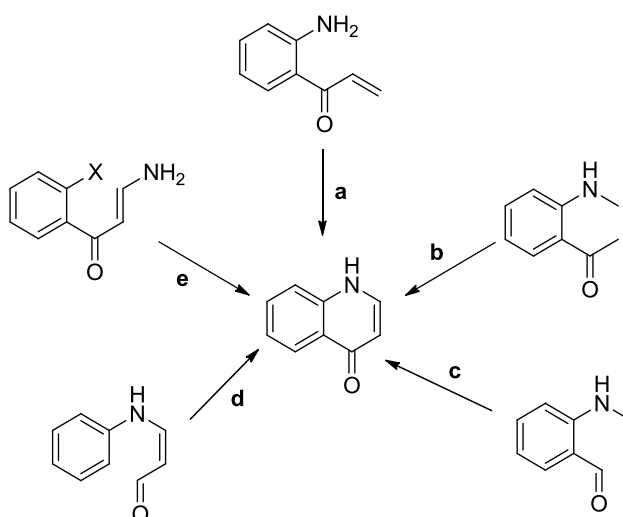
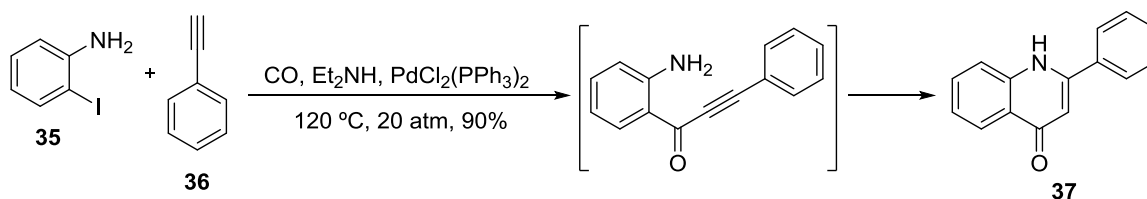


Figura 15: Esquemática dos métodos de síntese de quinolin-4(1H)-onas e seus precursores.

1.1.5.1.1. Tipo a: formação da ligação N₁-C₂

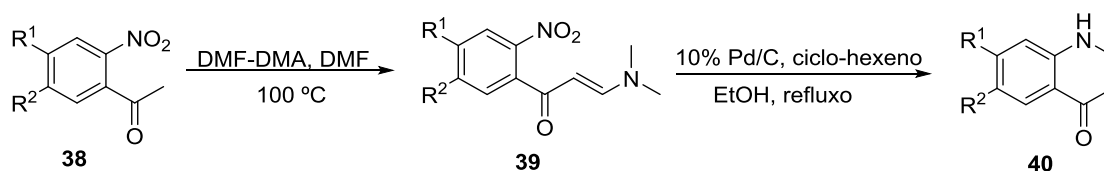
A formação da ligação N₁-C₂ da quinolin-4(1H)-ona resulta da ciclização de aminas aromáticas *orto*-substituídas, que possuem um centro eletrófilico na posição β em relação ao carbonilo. Nos esquemas seguintes são apresentadas algumas reações deste tipo:

- i) A reação de ciclização carbonilativa onde a 2-fenilquinolin-4(1H)-ona (**37**) é sintetizada a partir da *orto*-iodoanilina (**35**) por reação com o fenilacetileno (**36**), via carbonilação catalisada por paládio(II) (**Esquema 1**).^{43,44}



Esquema 1: Síntese da 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**37**) através da reação de ciclização carbonilativa.

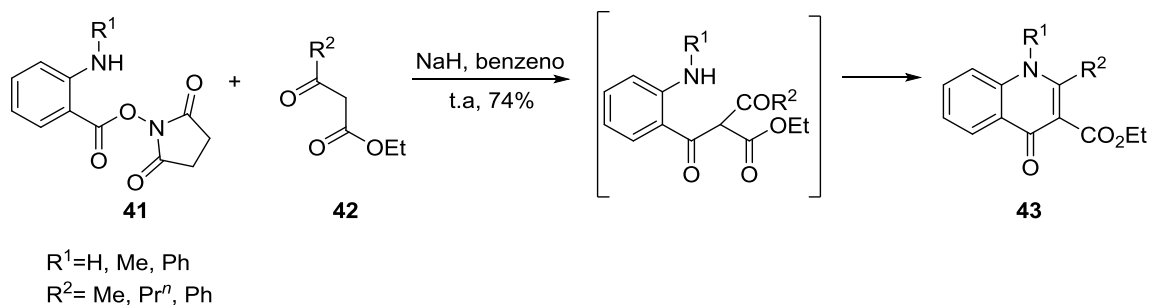
ii) A ciclização das enaminas (**39**), sintetizadas por aquecimento das *orto*-nitroacetofenonas (**38**) com a dimetilformamida-dimetilacetal (DMF-DMA) na presença de DMF. As quinolin-4(1*H*)-onas (**40**) são obtidas em condições redutoras na presença de um catalisador de Pd/C geralmente com bons rendimentos (**Esquema 2**).⁴⁵



		Tempo (min)	η (%)
R¹=R²= H	39a	50	95
	40a	20	85
R¹= OBn R²= OMe	39b	60	82
	40b	60	95
R¹= H R²= OMe	39c	40	84
	40c	60	52
R¹= OTf R²= OMe	39d	60	87
	40d	30	70

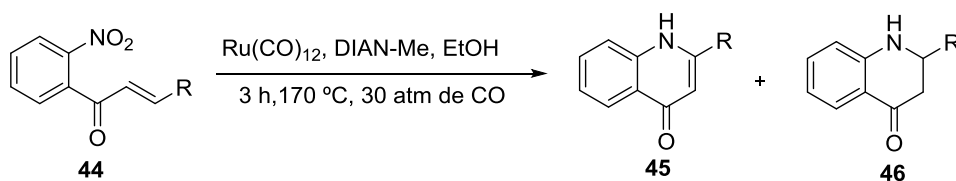
Esquema 2: Síntese da quinolin-4(1*H*)-ona (**40**) a partir da ciclização da enamina (**39**).

iii) A *C*-acilação do anião de derivados de β -cetoéster (**42**) com derivados do éster de *N*-hidroxisuccinimida e ácido antranílico (**41**) origina um produto intermediário que sofre uma ciclização originando derivados de ácidos 4-oxoquinolina-3-carboxílicos (**43**) com rendimentos de 13 a 74% (**Esquema 3**).⁴⁶



Esquema 3: Síntese do 1,4-di-hidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (**43**) via C-acilação de β -cetoésteres (**42**).

iv) A reação de aminação intramolecular do composto (**44**), catalisada por rutênio, origina a quinolin-4(1*H*)-ona (**45**), embora com rendimentos fracos a moderados devido à formação da 2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona (**46**) como outro produto da reação (**Esquema 4**).⁴⁷

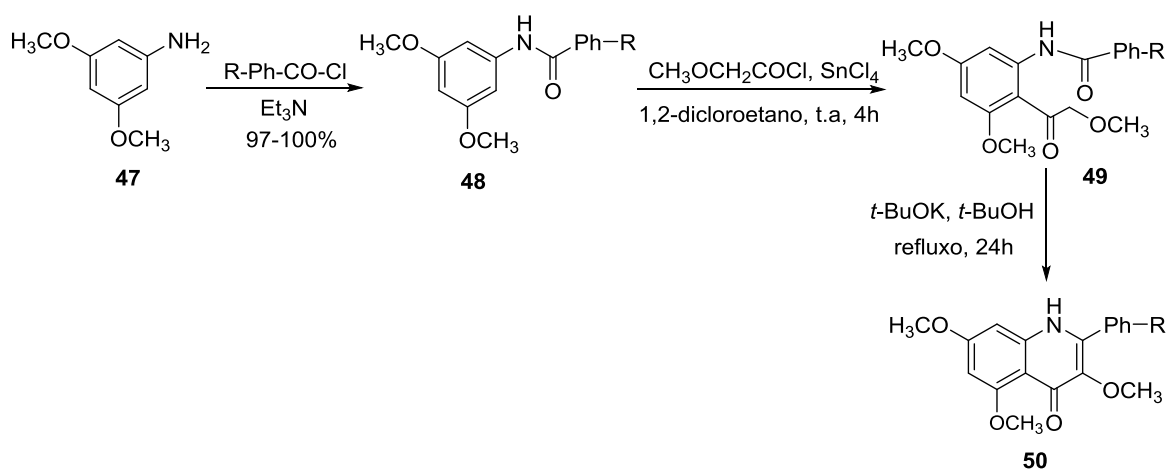


	R	η (%)	
		45	46
a		57	43
b		22	78
c		60	40
d		50	50
e		35	65

Esquema 4: Síntese da quinolin-4(1*H*)-ona (**45**) a partir da reação de aminação intramolecular do alceno (**44**).

1.1.5.1.2. Tipo b: formação da ligação C₂-C₃

i) Um exemplo da síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**50**) envolvendo a formação da ligação C₂-C₃ é a reação da 3,5-dimetoxianilina (**47**) com derivados de cloretos de benzoílo originando como composto intermediário, as *N*-(3,5-dimetoxifenil)arilamidas (**48**) que sofrem uma acilação de Friedel-Crafts com o cloreto de 2-metoxiacetilo na presença de cloreto de estanho(IV), obtendo-se as *N*-arilamidometoxiacetofenonas (**49**), que após ciclização intramolecular são convertidas nas 2-aryl-3,5,7-trimetoxiquinolin-4(1*H*)-onas (**50**) (Esquema 5).⁴⁸

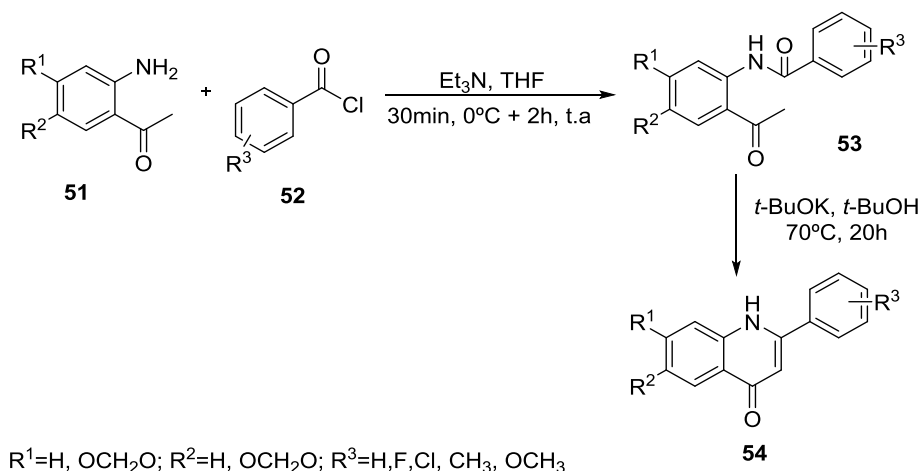


	R	η (%)	
		49	50
a	H	35	62
b	4-F	30	72
c	4-OCH ₃	26	53
d	2,4-Cl	28	79
e	4- <i>n</i> -octil	42	80
f	2-F	32	64
g	4-I	40	65

Esquema 5: Síntese de 2-aryl-3,5,7-trimetoxiquinolin-4(1*H*)-onas (**50**) envolvendo a formação da ligação C₂-C₃.

ii) Uma das metodologias mais utilizadas para a síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas polissubstituídas envolve a reação entre 2'-aminoacetofenonas (**51**) e cloretos de benzoílo

substituídos (**52**) que origina as *N*-(2-acetilaryl)benzamidias (**53**) que em meio alcalino forte ciclizam nas respectivas 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**54**) (**Esquema 6**).⁴⁹

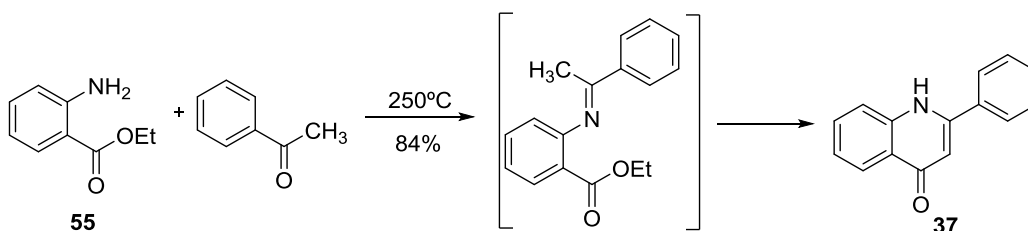


Esquema 6: Síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**54**) através da reação de 2'-aminoacetofenonas (**51**) com cloretos de benzoílo substituídos (**52**).

1.1.5.1.3. Tipo c: formação da ligação C₃-C₄

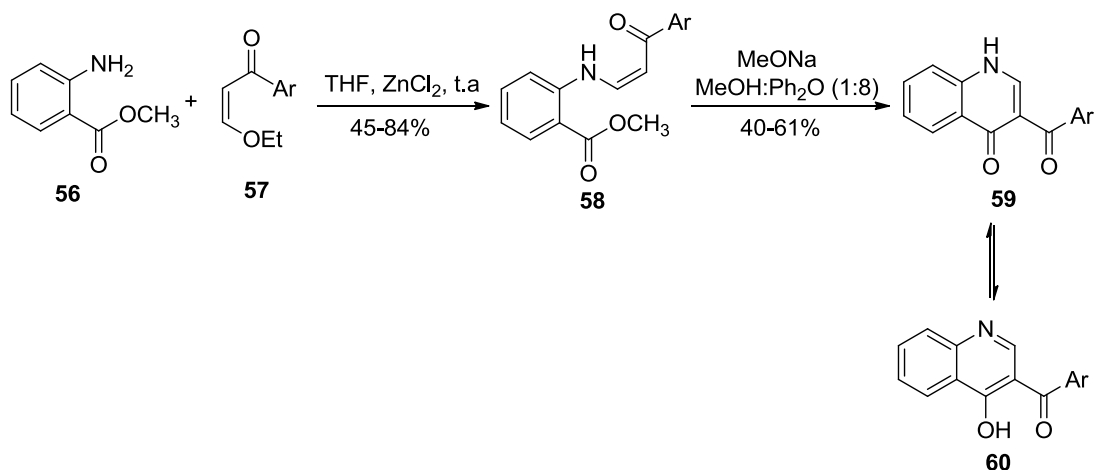
As reações baseadas na formação da ligação C₃-C₄ do núcleo quinolin-4(1*H*)-ona incluem uma das mais conhecidas reações de síntese desta família de compostos, a reação de Niementowski. De seguida apresenta-se esta reação e outros exemplos de reações envolvendo a formação da ligação C₃-C₄:

i) A reação de Niementowski envolve a condensação de um derivado do ácido antranílico (**55**) com a acetofenona a elevadas temperaturas, originando um intermediário que sofre uma ciclização intramolecular originando a 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**37**) (**Esquema 7**).^{50,51}



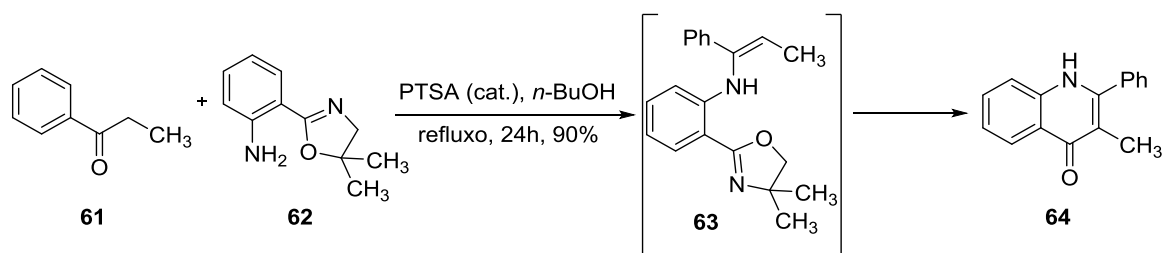
Esquema 7: Síntese da 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**37**) através da reação de Niementowski.

ii) A reação do antranilato de metilo (**56**) com a (*Z*)-1-*o*-etil-3-*o*-arilprop-2-en-1-ona (**57**), origina a enamina (**58**) que posteriormente sofre ciclização intramolecular em condições básicas formando a quinolin-4(1*H*)-ona (**59**) e a 4-hidroquinolina (**60**) correspondente devido à existência do equilíbrio ceto-enólico (**Esquema 8**).⁵²



Esquema 8: Síntese da quinolin-4(1*H*)-ona (**59**) por ciclização intramolecular da enamina (**58**) em meio básico.

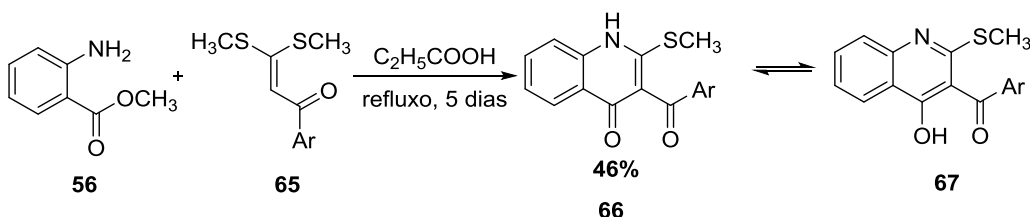
iii) A reação da propiofenona (**61**) com a anilina *orto*-substituída com o anel oxazolina (**62**), origina o intermediário (**63**), que através de uma ciclização intramolecular é convertido na 2-fenil-3-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**64**) (**Esquema 9**).⁵³



Esquema 9: Síntese da 2-fenil-3-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**64**) a partir da cetona (**61**) por reação com a anilina *orto*-substituída (**62**).

iv) A reação do antranilato de metilo (**56**) com um ditioacetal (**65**) origina um intermediário que por ciclização dá origem à quinolin-4(1*H*)-ona (**66**). Esta reação também

pode formar as correspondentes 4-hidroxiquinolinas (**67**) devido à existência de um equilíbrio ceto-enólico (**Esquema 10**).⁵⁴

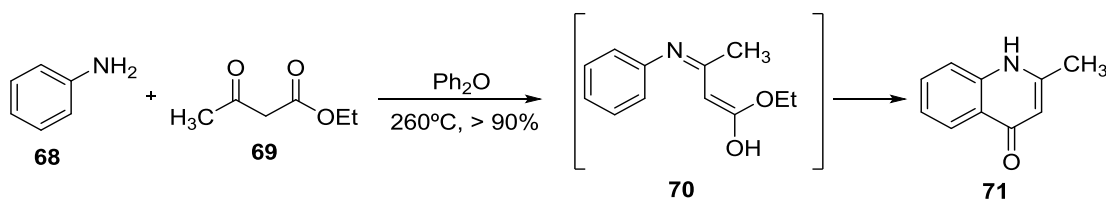


Esquema 10: Síntese da quinolin-4(1H)-ona (**66**) através da reação do antranilato de metilo (**56**) com o ditioacetal (**65**).

1.1.5.1.4. Tipo d: formação da ligação $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$

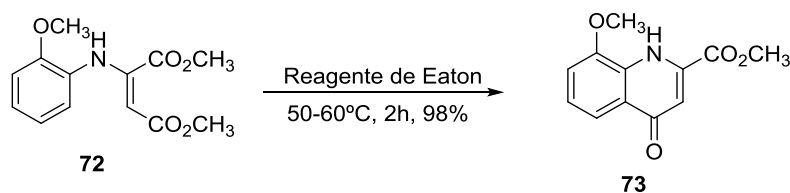
Este grupo de reações, que envolvem a formação da ligação $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$, inclui um dos métodos mais importantes para a síntese de quinolin-4(1H)-onas, a reação de Conrad-Limpach. Neste tipo de reações as enaminas, compostos intermediários, são sintetizadas a partir da condensação de anilinas substituídas com vários reagentes. Apresentam-se seguidamente alguns exemplos:

i) A condensação de um β -cetoéster (**69**) com a anilina (**68**), seguida da ciclização intramolecular a altas temperaturas da enamina intermediária (**70**), origina a 2-metilquinolin-4(1H)-ona (**71**) (**Esquema 11**).⁵⁵



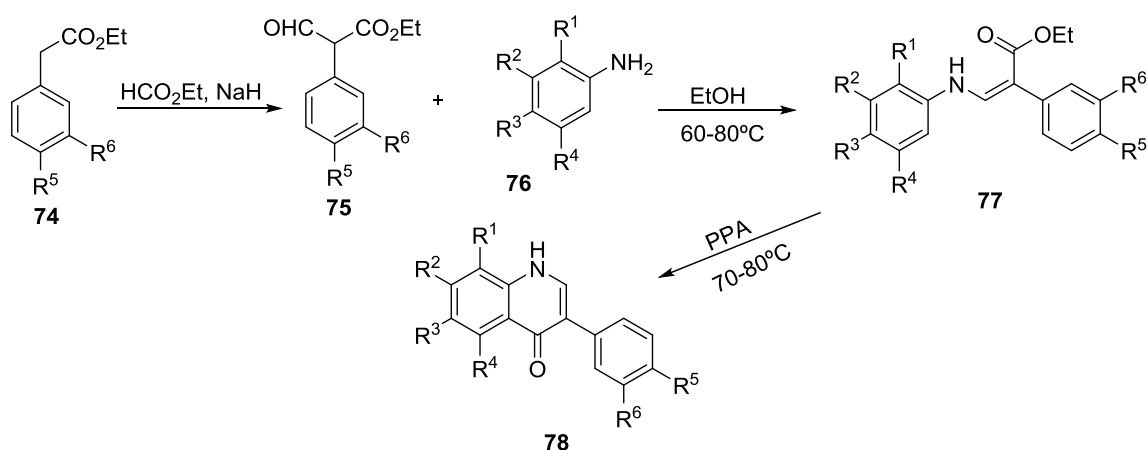
Esquema 11: Síntese da 2-metilquinolin-4(1H)-ona (**71**) através da reação de Conrad-Limpach.

ii) Recentemente, foram reportadas condições mais suaves para a síntese da quinolin-4(1H)-ona (**73**), usando o reagente de Eaton ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{MeSO}_3\text{H}$) na reação de ciclização do precursor (**72**) (**Esquema 12**).⁵⁶



Esquema 12: Síntese da quinolin-4(1*H*)-ona (**73**) através da reação de Conrad-Limpach modificada.

iii) Um dos primeiros métodos descritos na literatura para a síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas foi reportado em 1946 por Wright e colaboradores⁵⁷ e envolve a condensação de anilinas (**76**) com 2-aryl-2-formilacetatos de etilo (**75**) que após refluxo em PPA numa gama de temperatura de 70-80°C origina as correspondentes 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**78**) (**Esquema 13**). Posteriormente Huang e colaboradores⁵⁸ utilizaram este mesmo método para a síntese da 3-fenilquinolin-4(1*H*)-ona.

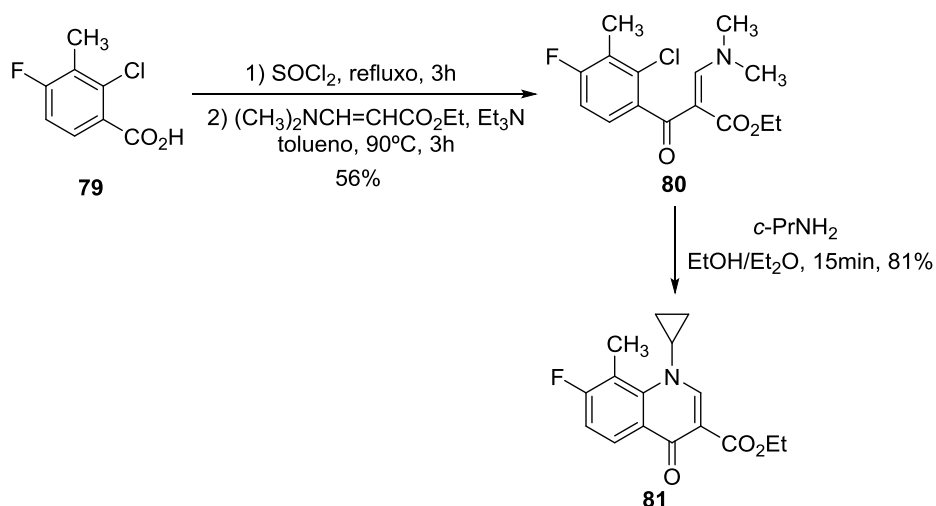


Esquema 13: Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**78**) por condensação de 2-aryl-2-formilacetatos de etilo (**75**) com anilinas (**76**) seguido de ciclização das correspondentes enaminas (**77**).

1.1.5.1.5. Tipo e: formação da ligação C_{8a}-N₁

As reações que envolvem a formação da ligação C_{8a}-N₁, incluem várias etapas, em que a última envolve o halogénio da posição *orto* em relação à cetona aminovinílica. Apresentam-se os seguintes exemplos ilustrativos deste tipo de reações:

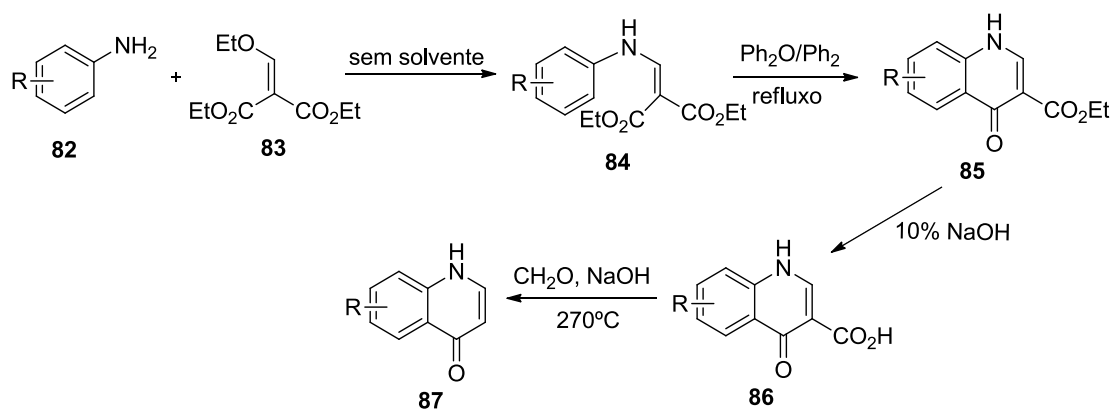
i) A formação da quinolin-4(1*H*)-ona (**81**) a partir de um ácido benzóico *orto*-halogenado (**79**) envolvendo a formação de um intermediário (**80**) que seguidamente é ciclizado dando origem à quinolin-4(1*H*)-ona pretendida (**81**) com bom rendimento (**Esquema 14**).⁵⁹



Esquema 14: Síntese da quinolin-4(1*H*)-ona (**81**) por ciclização do intermediário (**80**) obtido a partir de um ácido benzóico *orto*-substituído (**79**).

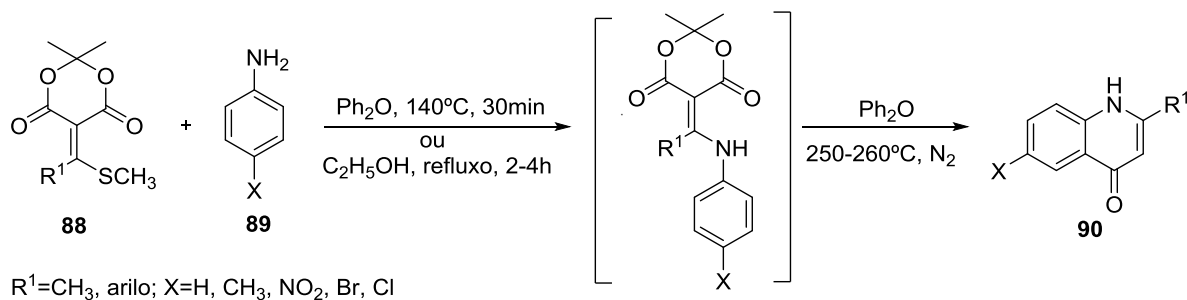
1.1.5.2. Outros métodos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas

As quinolin-4(1*H*)-onas (**87**) podem ser obtidas por descarboxilação dos correspondentes ácidos quinolin-4(1*H*)-ona-3-carboxílicos (**86**) por tratamento com formaldeído e hidróxido de sódio. Por sua vez, os ácidos quinolin-4(1*H*)-ona-3-carboxílicos (**86**) são obtidos a partir da condensação das anilinas (**82**) com o 2-etoximetilenomalonato de dietilo (**83**), seguido de ciclização térmica em Dowtherm A e hidrólise do carboxilato de etilo da posição 3 do composto formado (**Esquema 15**).⁶⁰



Esquema 15: Síntese das quinolin-4(1*H*)-onas (**87**) por descarboxilação dos correspondentes ácidos quinolin-4(1*H*)-ona-3-carboxílicos (**86**).

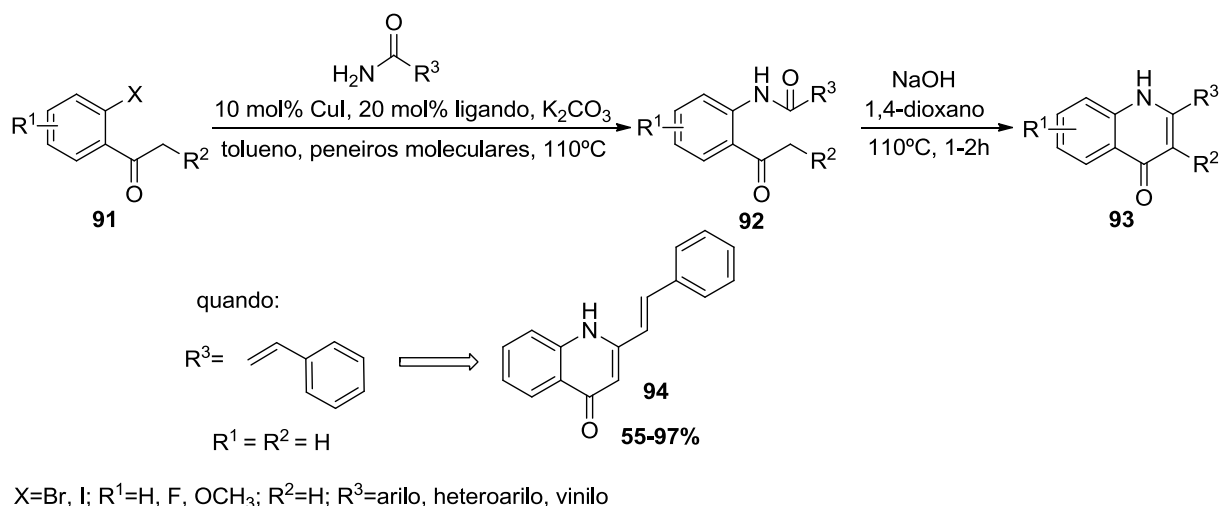
As quinolin-4(1*H*)-onas (**90**) podem ser preparadas através da reação de 2,2-dimetil-5-metiltoalquilideno-1,3-dioxano-4,6-dionas (**88**) com anilinas (**89**) em éter difenílico sem isolamento do intermediário que se forma (**Esquema 16**).⁶¹



Esquema 16: Síntese de quinolin-4(1*H*)-onas (**90**) através da reação de 2,2-dimetil-5-metiltoalquilideno-1,3-dioxano-4,6-dionas (**88**) com as anilinas (**89**).

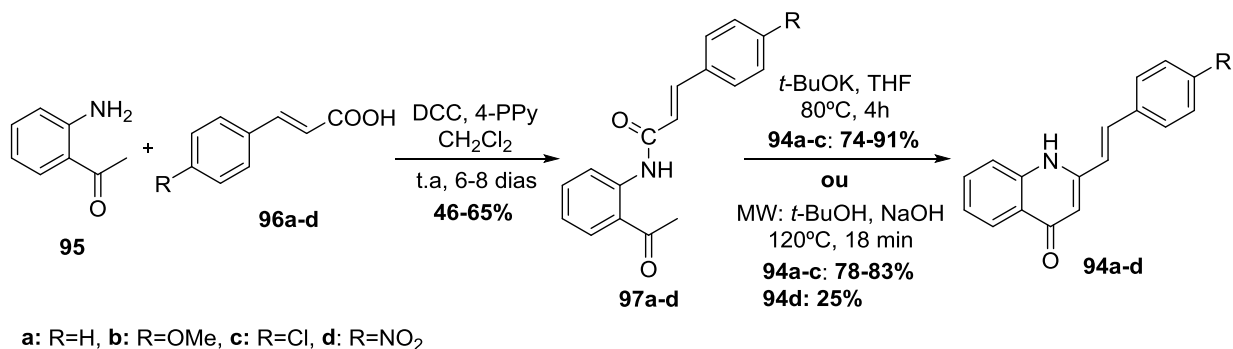
1.1.5.2.1. Métodos de síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

Um dos métodos conhecidos para a síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**94**) foi desenvolvido por Jones e seus colaboradores na sequência de estudos sobre a síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas.⁶² A metodologia desenvolvida envolve a reação de amidação de 2-halofenonas (**91**) com arilamidas, heteroarilamidas e vinilamidas, dando origem às *N*-cetoarilamidas (**92**) correspondentes. Esta reação é catalisada por cobre(I) na presença de peneiros moleculares, de um ligando e em meio básico. As *N*-(cetoaril)amidas (**92**) são posteriormente submetidas a uma ciclização de Camps,⁶³ catalisada por base, originando as quinolin-4(1*H*)-onas (**93**) substituídas na posição 2. No entanto esta metodologia é pouco viável para a síntese de derivados da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**94**) devido à utilização de catalisadores de cobre, ligandos e à escassez de 3-arylacrilamidas comerciais substituídas no anel aromático (**Esquema 17**).



Esquema 17: Síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**94**) através da reação de amidação de 2-halofenonas (**91**) seguida de ciclização em meio alcalino.

A síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**94**) também foi efetuada a partir da ciclização das correspondentes (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)acrilamidas (**97**) em meio alcalino (ciclização de Camps). As acrilamidas (**97**) por sua vez foram sintetizadas através da reação de condensação da 2'-aminoacetofenona (**95**) com derivados do ácido cinâmico (**96**) (**Esquema 18**).²²

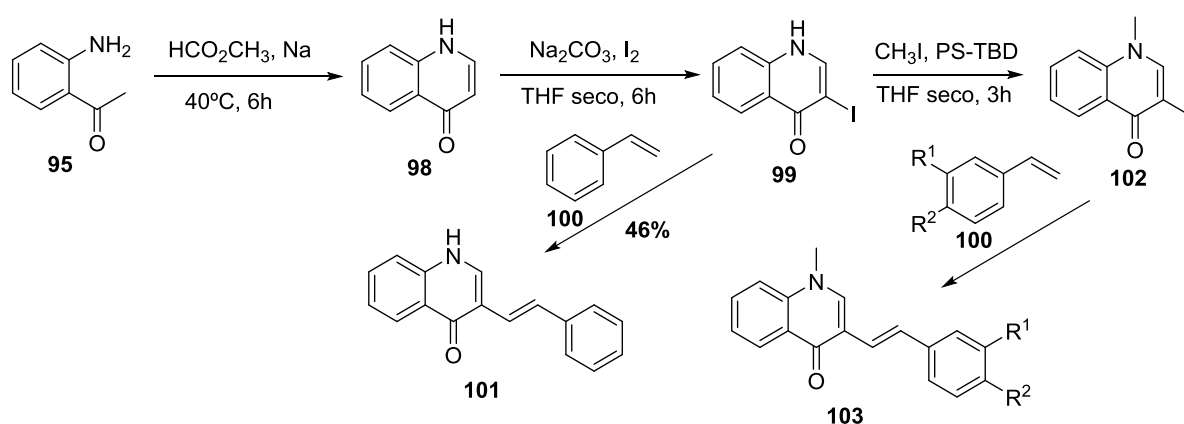


Esquema 18: Síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**94**) através da ciclização de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)acrilamidas (**97**) em meio alcalino.

1.1.5.2.2. Métodos de síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

Silva e colaboradores⁶⁴ reportaram recentemente a síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**101**) e (**103**) através da reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**99**) com derivados de estireno (**100**), usando diferentes catalisadores de paládio, na presença de

trifenilfosfina como ligando, em condições de aquecimento clássico e usando radiação micro-ondas. A 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**99**) foi sintetizada a partir da 2'-aminoacetofenona (**95**) e formato de metilo na presença de sódio metálico a 40°C, seguida da iodação da quinolin-4(1*H*)-ona (**98**) formada, na presença de Na₂CO₃ e iodo molecular em THF seco. Como a 3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**101**) foi obtida com baixo rendimento, foi efetuada a *N*-metilação da quinolona **99** e em seguida a reação de Heck da quinolona metilada (**102**) com derivados de estireno (**100**) e assim, as 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas substituídas (**103**) foram obtidas em melhores rendimentos (**Esquema 19**).

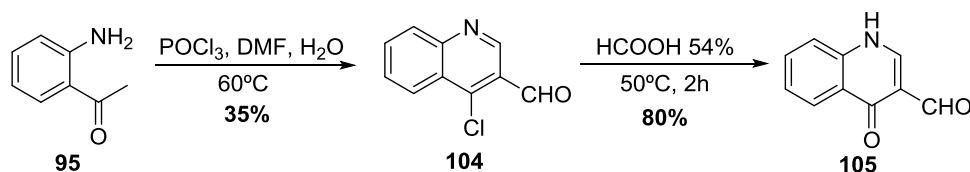


Composto 103		Aquecimento clássico		Aquecimento por MW	
R ¹	R ²	Tempo (horas)	η (%)	Tempo (horas)	η (%)
H	H	5	55	1,5	40
H	OCH ₃	5	59	1,5	36
H	F	5	56	1,5	48
OCH ₃	H	5	55	1,5	30
NO ₂	H	5	65	1,5	45

Esquema 19: Síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**101**) e (**103**) através da reação de Heck de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas (**99**) e (**102**) com estirenos.

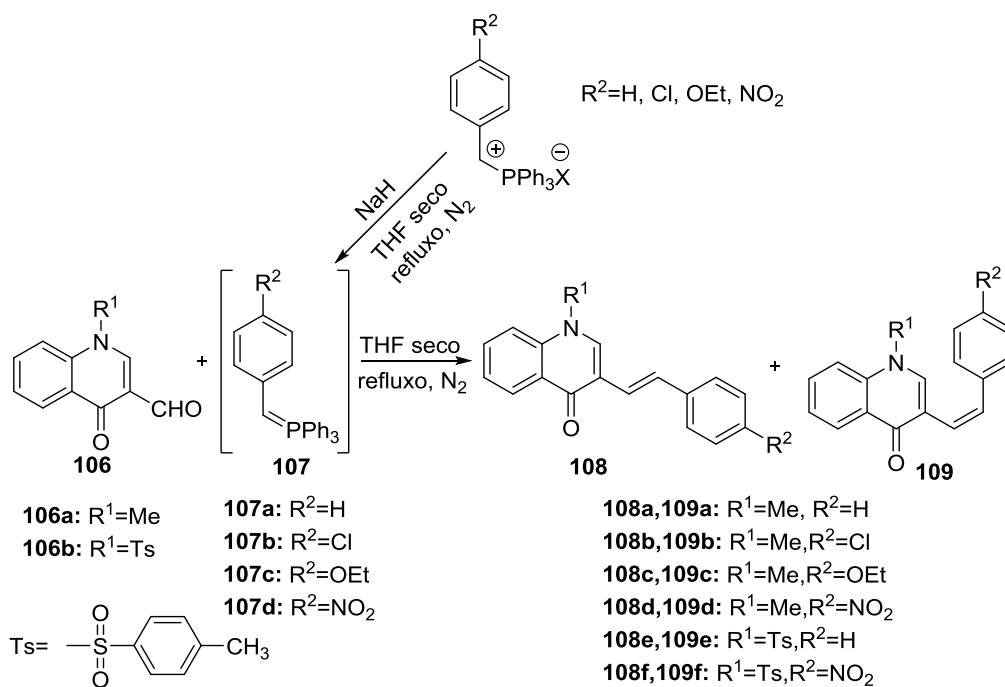
Em 2006, Silva e colaboradores⁶⁵ publicaram a síntese da 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**105**) através da reação de Vilsmeier-Haack da 2'-aminoacetofenona (**95**). O produto

obtido foi a 4-cloro-3-formilquinolina (**104**) que por hidrólise na presença de ácido fórmico originou a correspondente 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**105**) (**Esquema 20**).



Esquema 20: Síntese de 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**105**) por formilação de Vilsmeier-Haack da 2'-aminoacetofenona (**95**) seguida de hidrólise ácida.

Posteriormente, Silva e colaboradores⁶⁶ desenvolveram um método de síntese das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**108**) e (*Z*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**109**) através da reação de Wittig da 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**106**) com benzilidenotrifetilfosforanos (**107**) sendo estes preparados *in situ* por tratamento de sais de benziltrifetilfosfônio com hidreto de sódio em THF seco (**Esquema 21**).

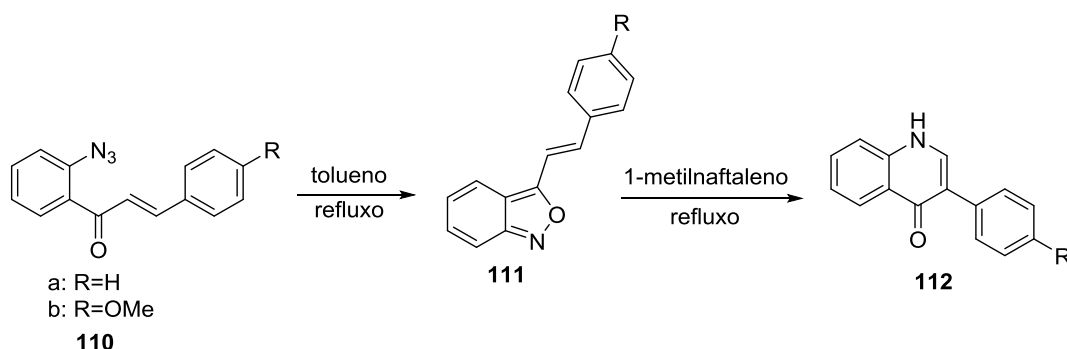


	Tempo (horas)	η total (%)
108a, 109a	3	78
108b, 109b	3	48
108b, 109b	21	77
108c, 109c	4	54
108c, 109c	21	79
108d, 109d	3	96
108e, 109e	3	47
108e, 109e	4	52
108f, 109f	1,5	73

Esquema 21: Síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**108**) e (**109**) via reação de Wittig da 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**106**) com benzilidenotrifenílforanos (**107**).

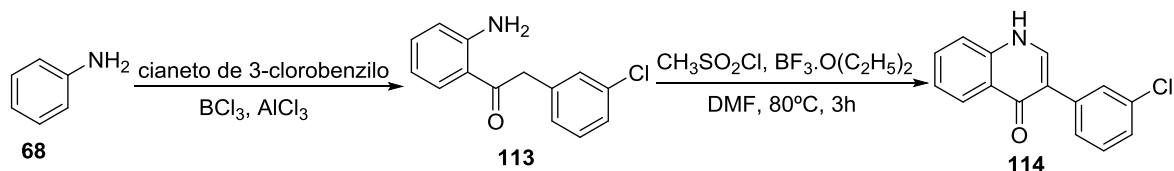
1.1.5.2.3. Métodos de síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas

Um dos métodos de síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas consiste no rearranjo térmico de 3-estirilbenzo[*c*]isoxazóis (**111**)⁶⁷ que foram preparados a partir da termólise de *orto*-azidocalconas (**110**) em tolueno em refluxo. Quando os 3-estirilbenzo[*c*]isoxazóis (**111**) são refluxados em 1-metilnaftaleno sofrem rearranjo térmico originando as 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**112**) (**Esquema 22**).



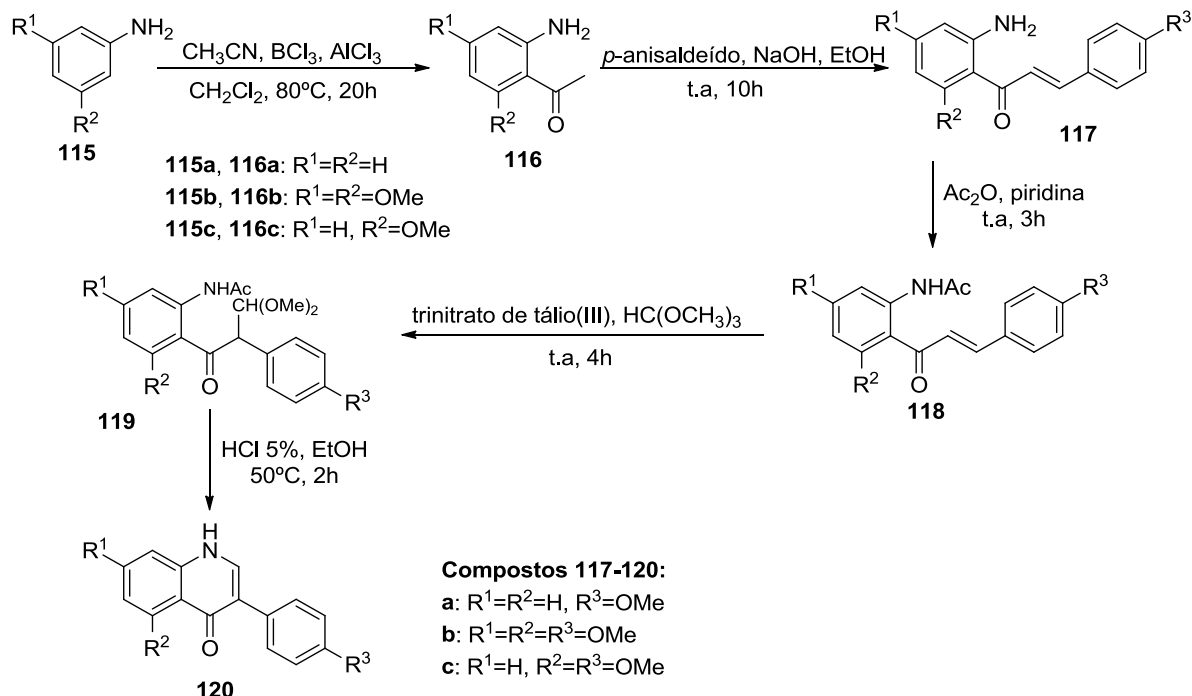
Esquema 22: Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**112**) por rearranjo térmico de 3-estiril-2,1-benzisoxazóis (**111**).

Traxler e colaboradores⁶⁸ descreveram a síntese da 3-(3-clorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**114**) a partir da 1-(2-aminofenil)-2-(3-clorofenil)etanona (**113**), obtida através da *orto*-acilação da anilina (**68**) com cianeto de 3-clorobenzilo utilizando BCl₃ e AlCl₃ seguida de formilação e ciclização (**Esquema 23**).



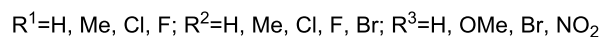
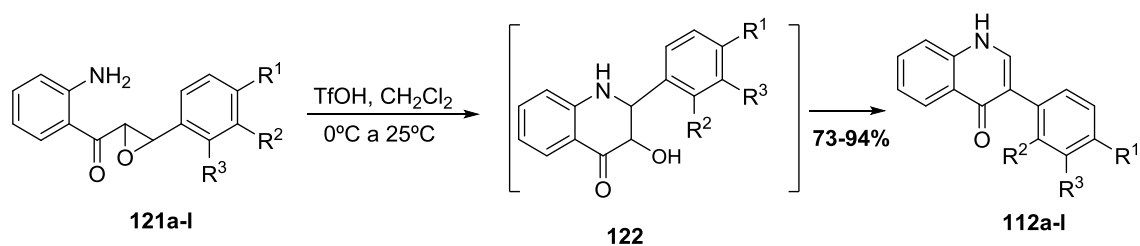
Esquema 23: Síntese da 3-(3-clorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**114**) a partir da 1-(2-aminofenil)-2-(3-clorofenil)etanona (**113**).

Foi descrito por Jin e colaboradores⁶⁹ outro método para a síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**120**) que envolve a *orto*-acilação de anilinas (**115**) obtendo-se as 2'-aminoacetofenonas desejadas (**116**), que por condensação com o *para*-anisaldeído dão origem às respectivas 2'-aminocalconas (**117**). Após a acetilação do grupo amina das 2'-aminocalconas seguida de rearranjo oxidativo obtêm-se os correspondentes β-cetoacetais (**119**), que ciclizam na presença de ácido clorídrico originando, assim, as 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**120**) (**Esquema 24**).



Esquema 24: Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**120**) através do rearranjo oxidativo de 2'-acetamidocalconas (**118**), seguido de ciclização em meio ácido.

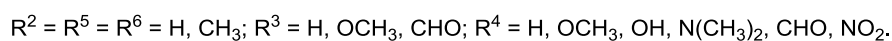
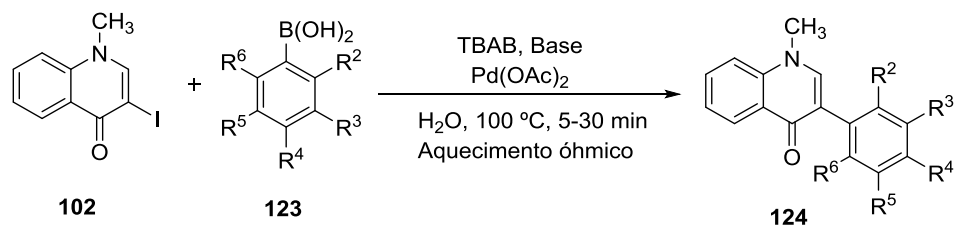
Recentemente, surgiu um novo método de síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas que consiste na ciclização seguida de migração do grupo arilo de epóxidos de 2'-aminocalconas.⁷⁰ O tratamento dos epóxidos de 2'-aminocalconas (**121**) com o ácido trifluorometanossulfônico origina os intermediários 2-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-3-hidroxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**122**) e promove, no meio reaccional, a migração do grupo arilo destes intermediários da posição C-2 para a C-3 originando as correspondentes 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**112**) (**Esquema 25**).



Esquema 25: Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**112**) através da ciclização seguida de migração do grupo arilo de epóxidos de 2'-aminocalconas (**121**).

Recentemente, Silva e colaboradores⁷¹ reportaram a síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas, através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona com ácidos borônicos substituídos, introduzindo modificações no método de síntese destes compostos reportado por Corelli e colaboradores.⁷²

No procedimento descrito por Silva e colaboradores a reação de Suzuki-Miyaura foi efetuada em água em condições de transferência de fase (TBAB), usando uma base inorgânica e acetato de paládio(II) como catalisador, num reator de aquecimento óhmico. As 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas foram obtidas com rendimentos moderados a muito bons (36-86%) dependendo do caráter eletrônico dos substituintes presentes no ácido borônico (**Esquema 26**).

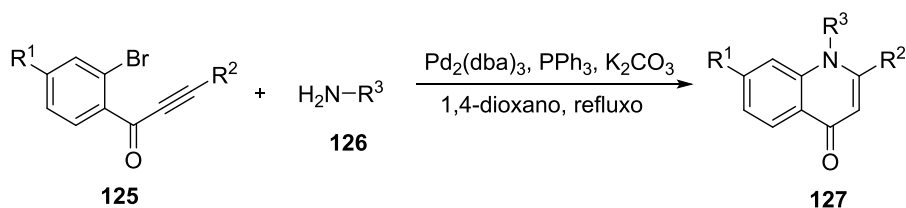


Esquema 26: Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**124**) através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Segundo estes autores, não ocorreu reação quando foi usado o ácido borônico *orto*-substituído ($R^2 = \text{CH}_3$ e $R^6 = \text{CH}_3$), devido ao impedimento estéreo.⁷¹

1.1.5.2.4. Métodos de síntese de 1,2-diarilquinolin-4(1*H*)-onas

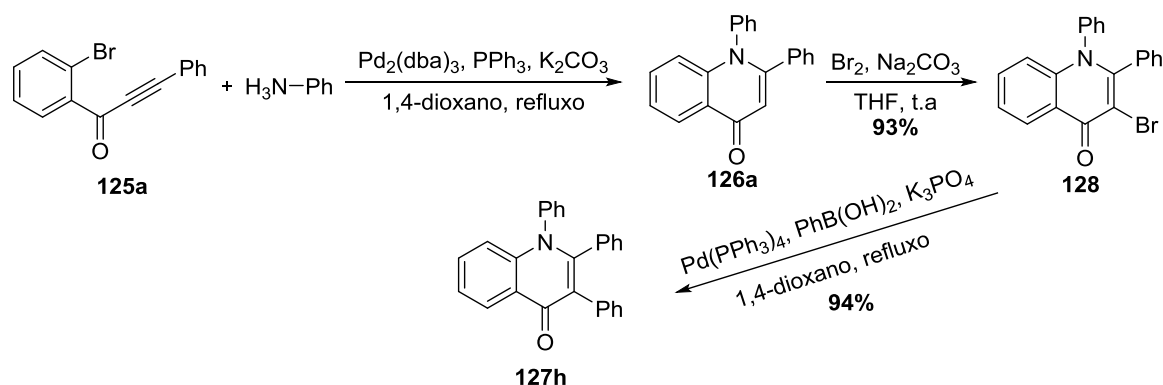
Foi descrito um método de preparação de 1,2-diarilquinolin-4(1*H*)-onas (**127**) por aminação tandem catalisada por paládio a partir de 3-aryl-1-(2-bromoaryl)prop-2-yn-1-onas (**125**) e de aminas primárias (**126**) (**Esquema 27**).⁷³



	R^1	R^2	R^3	Tempo (horas)	η (%)
127a	H	Ph		4	88
127b	H	Ph		5,5	93
127c	H	Ph		6	81
127d	H	Ph		4,5	84
127e	H		Ph	6	77
127f	Br	Ph	Ph	18	79

Esquema 27: Síntese de 1,2-diarilquinolin-4(1*H*)-onas (**127**) por aminação tandem catalisada por paládio.

Foi recentemente reportada na literatura a síntese da 1,2,3-trifenilquinolin-4(1*H*)-ona (**127h**) envolvendo a reação de Suzuki-Miyaura da 3-bromo-1,2-difenilquinolin-4(1*H*)-ona (**128**) com o ácido fenilborônico catalisada por paládio (**Esquema 28**).⁷³



Esquema 28: Síntese da 1,2,3-trifenilquinolin-4(1*H*)-ona (**127h**) por reação de Suzuki-Miyaura da 3-bromo-1,2-difenilquinolin-4(1*H*)-ona (**128**) com o ácido fenilborônico.

1.2. Benzazepinas

1.2.1. Estrutura química e nomenclatura

As azepinas são compostos heterocíclicos de sete lados que contêm um átomo de nitrogênio (**Figura 16**). Atribui-se o número 1 ao heteroátomo e para referenciar a nomenclatura deste grupo de compostos representa-se o número do carbono que tem hidridação sp^3 seguido de H em itálico.

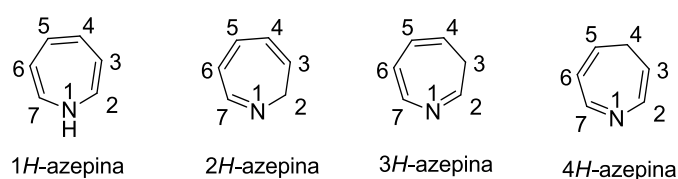


Figura 16: Estruturas das 1*H*-azepina, 2*H*-azepina, 3*H*-azepina e 4*H*-azepina.

As benzazepinas são compostos heterocíclicos onde um anel de benzeno se encontra fundido a um anel de azepina (**Figura 17**). Também no que respeita à nomenclatura das benzazepinas começa-se por referenciar o hidrogênio que se encontra ligado ao próprio heteroátomo ou o número do carbono que tem hidridação sp^3 seguido de H em itálico. O número que se coloca em seguida diz respeito à posição do átomo de nitrogênio.

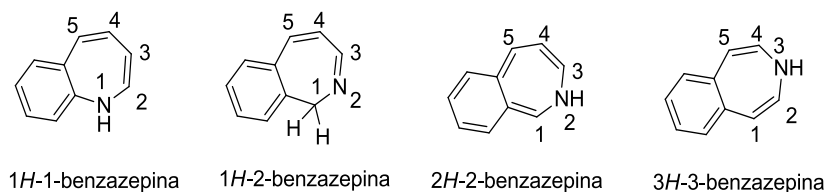


Figura 17: Estrutura das $1H$ -1-benzazepina, $1H$ -2-benzazepina, $2H$ -2-benzazepina e $3H$ -3-benzazepina.

Quando o composto é constituído por dois anéis benzénicos fundidos a um núcleo azepina é denominado de dibenzazepina (**Figura 18**). A numeração do composto faz-se de uma forma cíclica contínua, sendo que o número 1 é atribuído ao carbono do benzeno de modo a que a posição do grupo NH corresponda à numeração mais baixa possível. Com base na numeração indica-se, entre parêntesis retos, com uma letra minúscula e em itálico a “face” onde ocorre a fusão heterocíclica. Desta forma utiliza-se a terminologia $5H$ -dibenzo[*b,f*]azepina.

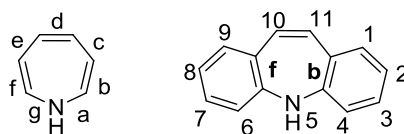


Figura 18: Estrutura e sistema de numeração da $5H$ -dibenzo[*b,f*]azepina.

1.2.2. Atividade biológica

As azepinas são encontradas numa ampla variedade de fármacos importantes, funcionando como agentes antidepressivos, antibacterianos e anticancerígenos. O interesse pelo estudo dos compostos heterocíclicos contendo anéis de sete lados, como as azepinas, tem vindo a aumentar devido às propriedades físico-químicas destes compostos e à sua reatividade. Por exemplo, tem havido um grande interesse nas benzazepinas devido às suas diversas atividades biológicas e ao seu potencial farmacológico.⁷⁴⁻⁷⁷

As 2-benzazepinas têm uma importância especial para a indústria farmacêutica, uma vez que foram identificadas como potentes agentes para o tratamento de doenças do sistema nervoso central (SNC),⁷⁸ são recomendadas para o tratamento de distúrbios a nível do estômago⁷⁹ e para a cicatrização de feridas.⁸⁰ A $1H$ -2-benzazepina é um composto com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer.⁸¹

Muitas das 3-benzazepinas, particularmente os seus 1-aril-derivados, são utilizados como agentes antidopaminérgicos devido à afinidade deste tipo de compostos para com o recetor dopamina (DA).⁸² Por outro lado, também foi estudada a sua aplicação como agentes anti-hipertensivos, anticancerígenos e analgésicos.⁸³

O recetor 5-HT_{2C}, um subtipo do recetor 5-HT, tem elevado interesse devido ao seu potencial no tratamento da obesidade, distúrbio obsessivo compulsivo e disfunção sexual.^{84,85,86} Muitos investigadores têm focado a sua atenção sobre o potencial terapêutico de agonistas deste recetor como fármacos antiobesidade. Identificaram-se, desta forma, derivados de benzazepinas, nomeadamente diversas 3-benzazepinas como agonistas do recetor 5-HT_{2C} e que, deste modo, possuem efeitos significativos no tratamento da obesidade.⁸⁷

As dibenzazepinas e os seus derivados têm grande interesse uma vez que são importantes sintões para a síntese de vários agentes terapêuticos.⁸⁸ Assim, temos como exemplos de compostos desta família amplamente utilizados, a carbamazepina (**129**),⁸⁹ um agente anticonvulsivo introduzido por Geiby em 1960 e considerado o agente anticonvulsivo mais prescrito no tratamento de outros distúrbios, incluindo neuralgia trigeminal (**Figura 19**). No entanto, o efeito secundário mais incidente no uso deste agente farmacológico prende-se com a hipersensibilidade que se encontra diretamente relacionado com a oxidação que o anel azepina pode sofrer. Estudos demonstraram que os derivados *N*-substituídos e 10,11-dissubstituídos⁹⁰ são os que apresentam uma influência positiva a nível deste efeito secundário e que os derivados fluorados são os mais eficazes na prevenção desta oxidação.⁹¹ Outros exemplos são o opipramol (**130**), a imipramina (**131**) e a desipramina (**132**) que demonstram possuir atividade antidepressiva⁹² e a oxcarbazepina (**133**) que é utilizada no tratamento da epilepsia (**Figura 19**).⁹³

A morte cardíaca súbita é uma das maiores causas de mortalidade nos seres humanos adultos, principalmente em pacientes que sofrem de doença cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.⁹⁴ Manoach e os seus colaboradores⁹⁵ na sua pesquisa de agentes químicos de desfibrilação, descobriram que vários medicamentos psicotrópicos tais como, as dibenzazepinas [imipramina (**131**) e desipramina (**132**)] podem induzir a desfibrilação e também aumentar o limiar da fibrilação ventricular. Deste modo, a desfibrilação química poderá ser uma opção viável para o tratamento da fibrilação ventricular. Deu-se início, assim, à descoberta de novos agentes

desfibriladores, contendo núcleos de dibenzazepina, com alta seletividade e índice terapêutico visando, também, atividade antiarrítmica e atividade anti-isquêmica.

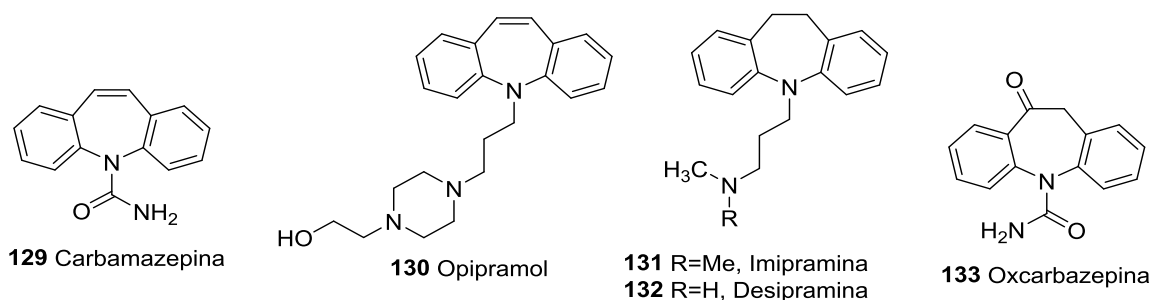


Figura 19: Estruturas da carbamazepina (**129**), do opipramol (**130**), da imipramina (**131**), da desipramina (**132**) e da oxcarbazepina (**133**).

No campo da biologia molecular, os recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma, conhecidos como PPARs são um grupo de proteínas recetoras nucleares que funcionam como fatores de transcrição que regulam a expressão dos genes. Os PPARs desempenham um papel essencial em processos que regulam os níveis plasmáticos de lipoproteínas e triglicerídeos. Agonistas de alguns tipos destes recetores têm sido desenvolvidos como fármacos para o tratamento de distúrbios metabólicos, tais como: dislipidemia e diabetes do tipo II.^{96,97} Têm sido, deste modo, estudados derivados de benzazepinas como agonistas do PPAR que exibiram excelente seletividade sobre subtipos destes recetores, como por exemplo compostos do tipo 8-oxibenz[*c*]azepina (**Figura 20**).⁹⁸

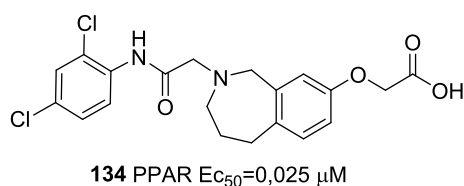


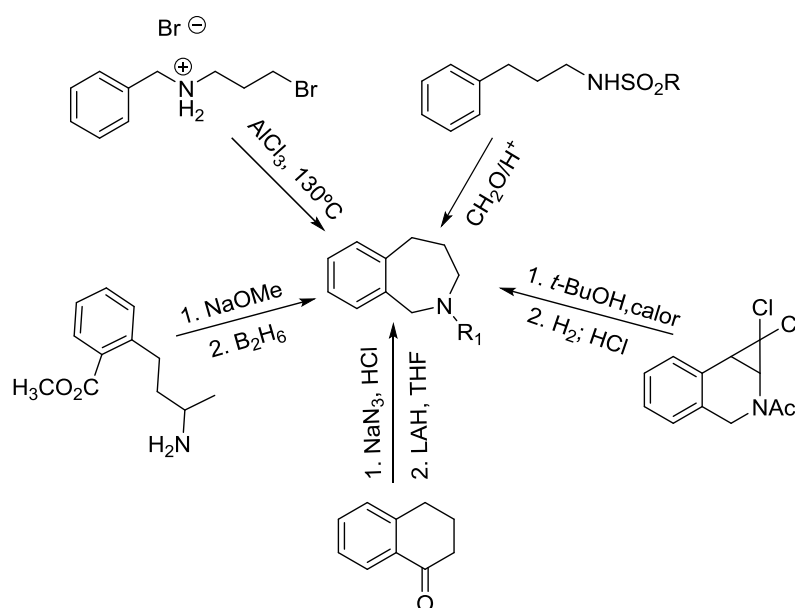
Figura 20: Estrutura de um agonista PPAR do tipo 8-oxibenz[*c*]azepina (**134**).

1.2.3. Métodos de síntese de azepinas

1.2.3.1. Métodos de síntese de 2-benzazepinas

Várias metodologias de síntese de 2-benzazepinas têm sido relatadas na literatura e são baseadas principalmente em processos clássicos como as reações de Bischler-Napieralski⁹⁹ e de Pictet-Spengler¹⁰⁰ ou noutros métodos tais como reações de acoplamento C-arilo intramoleculares e reações de expansão de anel aplicados a tetralonas¹⁰¹ e oxazepinonas.¹⁰² No entanto, a sua aplicabilidade é insatisfatória, principalmente por causa da escolha restrita para os substituintes no núcleo aromático bem como no sistema do anel azepina. Desta forma, recentemente o foco de estudo prende-se com o desenvolvimento de métodos de síntese de derivados de 2-benzazepinas com a introdução estereosseletiva de substituintes, nomeadamente nas posições C-3 e C-4 do anel azepina.

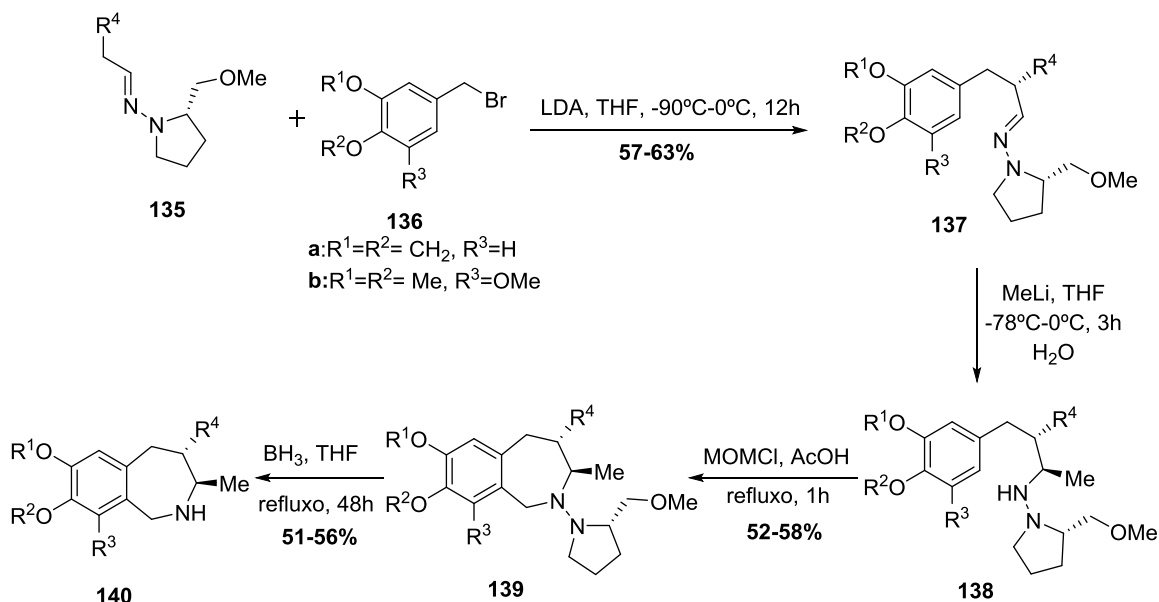
No esquema seguinte apresenta-se uma visão geral dos métodos de síntese de 2-benzazepinas e seus derivados (**Esquema 29**).¹⁰³



Esquema 29: Metodologias de síntese de derivados de 2-benzazepinas.

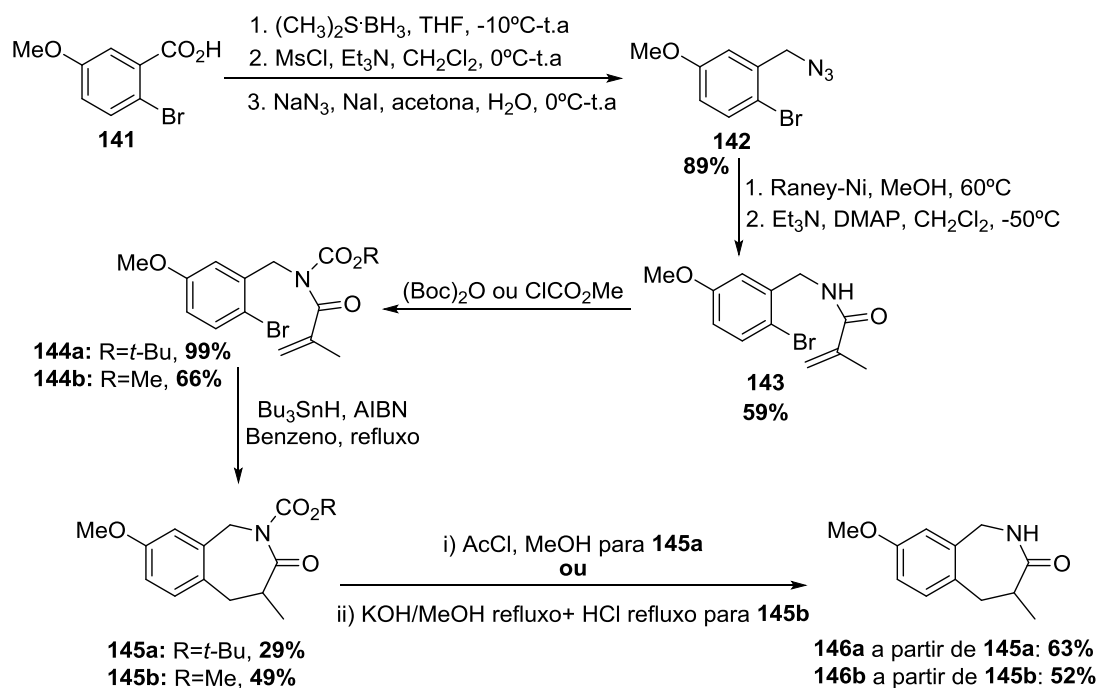
Um dos métodos relatados na literatura para a síntese de 2-benzazepinas consiste na preparação das aril-hidrazonas (**137**) que foram obtidas por alquilação de **135** com brometos de benzilo (**136**). As hidrazonas foram, em seguida, tratadas com um excesso de MeLi seguido de ciclização adicionando éter metil clorometílico (MOMCl) em ácido

acético formando, deste modo, as hidrazidas cíclicas (**139**). Após a clivagem da ligação *N-N* da hidrazida formaram-se as 2-benzazepinas desejadas (**140**) (**Esquema 30**).¹⁰⁴



Esquema 30: Síntese de 2-benzazepinas (**140**) a partir de aril-hidrazonas (**137**).

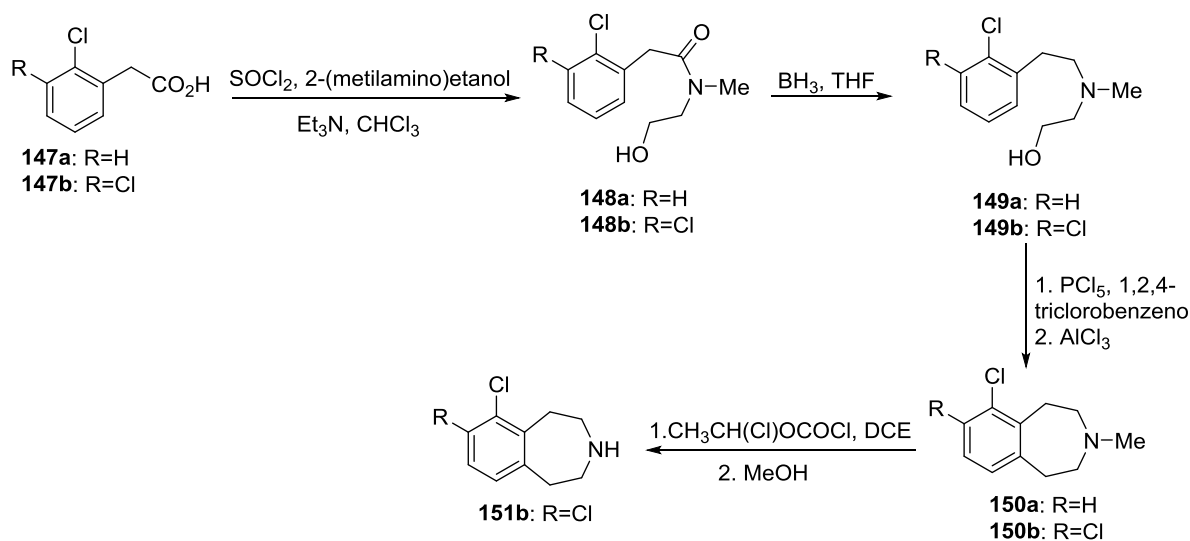
A síntese da benzazepina (**146**) foi efetuada a partir do ácido 2-bromo-5-metoxibenzóico (**141**) que foi reduzido ao correspondente álcool benzílico e em seguida convertido em azida (**142**). O tratamento redutivo da azida (**142**) com Ni-Raney originou a benzilamina primária que foi submetida a uma reação de acilação originando a amida insaturada **143**. A proteção do nitrogénio de **143** deu origem aos derivados **144a** e **144b**. O tratamento de **144a** e **144b** com Bu_2SnH originou os derivados **145a** e **145b**. O grupo *N*-Boc em **145a** foi então removido por tratamento ácido para originar a benzazepina **146a** com 63% de rendimento. O tratamento básico de **145b** seguido por tratamento ácido resultou na remoção do grupo metoxycarbonilo, dando origem à benzazepina **146b** com 52% de rendimento (**Esquema 31**).¹⁰⁵



Esquema 31: Síntese de 2-benzazepinas (**146**).

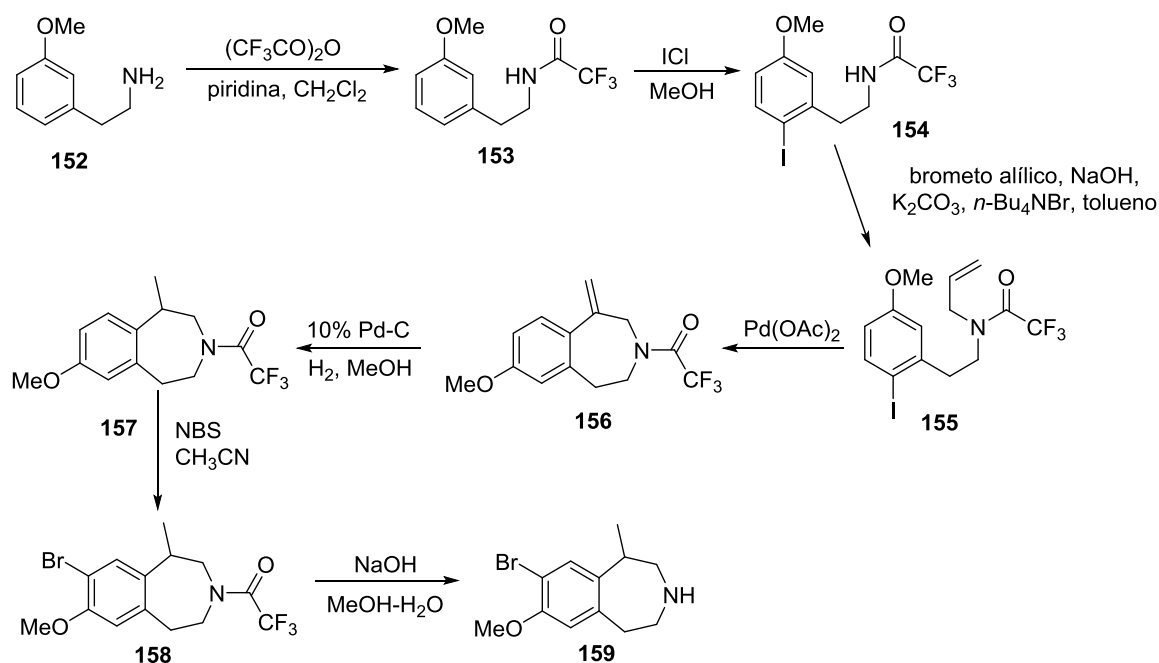
1.2.3.2. Métodos de síntese de 3-benzazepinas

A condensação do ácido 2-clorofenilacético (**147a**) ou do ácido 2,3-diclorofenilacético (**147b**) com 2-(metilamina)etanol resulta nas correspondentes amidas **148a** e **148b**, que foram reduzidas com BH_3 para dar origem aos derivados **149a** e **149b**. Os álcoois (**149a** e **149b**) foram convertidos nos correspondentes cloretos por tratamento com PCl_5 e posteriormente através de uma ciclização catalisada por AlCl_3 foram obtidos os compostos **150a** e **150b**. O grupo metilo de **150b** foi removido utilizando cloroformato de α -cloroetilo obtendo-se a 4,5-diclorobenzazepina (**151b**) (Esquema 32).¹⁰⁶



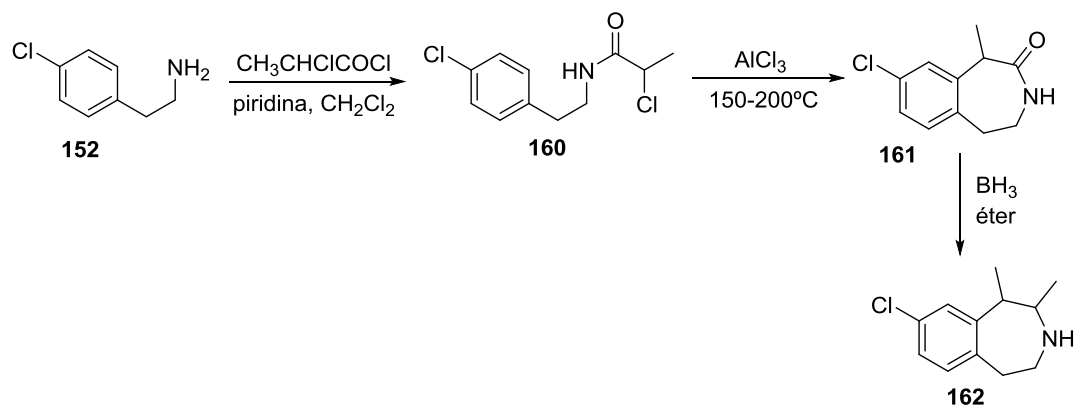
Esquema 32: Síntese de 3-benzazepinas (**151b**).

A rota de síntese da 8-bromo-1-metil-7-metoxibenzazepina (**159**) tem como requisito essencial o uso de um substituinte metoxilo para ativar a halogenação direta do anel aromático, possibilitando a reação de Heck intramolecular para formar o anel de 7 lados (**Esquema 33**).⁸⁷



Esquema 33: Síntese da 8-bromo-1-metil-7-metoxibenzazepina (**159**).

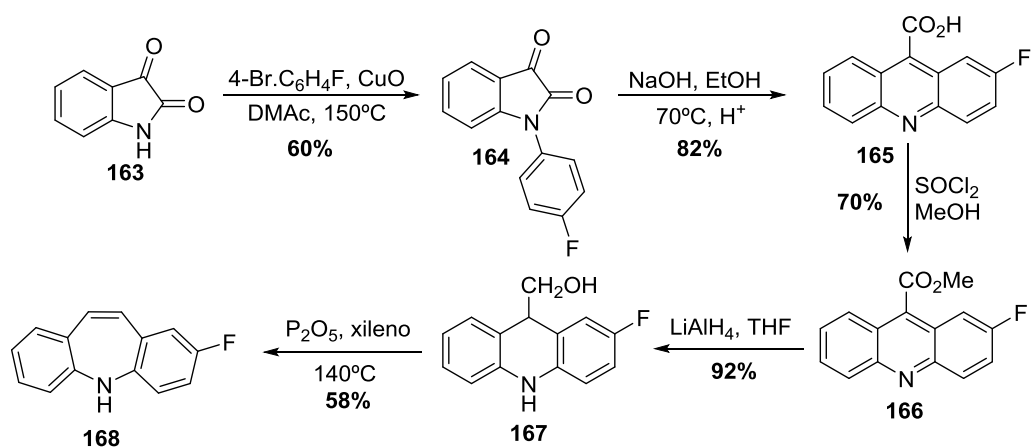
A 8-clorobenzazepina (**162**) foi sintetizada via acilação de Friedel-Crafts da fenetilamina (**152**) originando a cloroacetamida (**160**), que por tratamento com cloreto de alumínio a elevada temperatura deu origem à benzazepinona **161**. A redução com BH_3 levou à formação da benzazepina **162** (Esquema 34).⁸⁷



Esquema 34: Síntese da 8-clorobenzazepina (**162**).

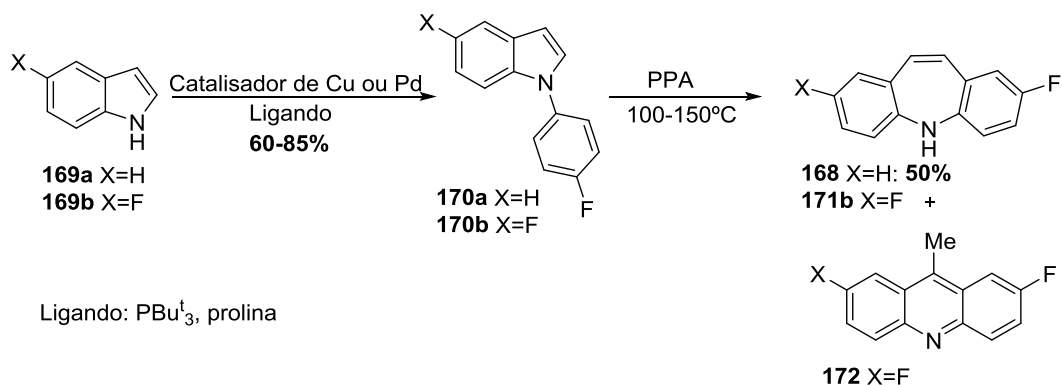
1.2.3.3. Métodos de síntese de fluorodibenzazepinas

Uma das rotas descritas na literatura para sintetizar a 2-fluoro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepina consiste na *N*-arilação da isatina (**163**) usando *N,N*-dimetilacetamida como solvente. Seguidamente foi efetuado um rearranjo catalisado por uma base obtendo-se o ácido (**165**) após acidificação. Num passo posterior fez-se a conversão do ácido no correspondente éster metílico (**166**), seguido da redução com LiAlH_4 originando o álcool (**167**), que após um rearranjo com P_2O_5 numa solução de xileno deu origem à 2-fluoro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepina (**168**) (Esquema 35).¹⁰⁷



Esquema 35: Síntese da 2-fluoro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepina (**168**).

Encontra-se reportada na literatura outra via de síntese mais curta de mono e difluordibenz[*b,f*]azepinas utilizando a isatina e a isatina monofluorada respectivamente, com base num rearranjo de *N*-arilindóis catalisado por ácido que se baseia nos métodos de Tokmakov e Grandberg (**Esquema 36**).¹⁰⁸



Temperatura (°C)	Tempo (horas)	η (%)	
		171b	172
150	72	15	43
130	72	22	30
100	72	66	5
90	>96	32	0

Esquema 36: Síntese de fluordibenz[*b,f*]azepinas a partir de indóis (**169**).

1.3. Indóis

1.3.1. Descoberta, estrutura química e nomenclatura

A química do indol (**173**) começou a ser desenvolvida com o estudo de um corante de origem vegetal de cor azul importado da Índia, denominado por indigo. Em 1866, Baeyer e Knop ao estudar a estrutura do indigo, reduziram a isatina obtendo o oxindol e seguidamente foram capazes de reduzir o oxindol em indol utilizando pó de zinco. O trabalho continuou a ser desenvolvido por Baeyer e Emmerling que propuseram em 1869 a fórmula química que é geralmente aceite para este tipo de compostos.¹⁰⁹

O indol (**173**) é um composto aromático heterocíclico que possui uma estrutura bicíclica constituída por um anel benzeno fundido pela posição 2 e 3 a um anel de 5 lados que contém um átomo de nitrogénio denominado de anel pirrol (**Figura 21**).

O sistema de nomenclatura concebido por Baeyer e posteriormente utilizado por Fischer não foi fácil de definir na medida em que eram utilizadas designações numéricas diferentes para cada anel. Na atualidade a numeração é feita de uma forma cíclica atribuindo o número 1 ao heteroátomo do anel pirrol. Indol é o nome trivial de um benzopirrol, embora a nomenclatura mais utilizada para este composto seja 1-benzo[*b*]pirrol (**Figura 21**). No entanto, muitos dos compostos indólicos substituídos adquirem nomes triviais, tal como o triptofano.¹⁰⁹

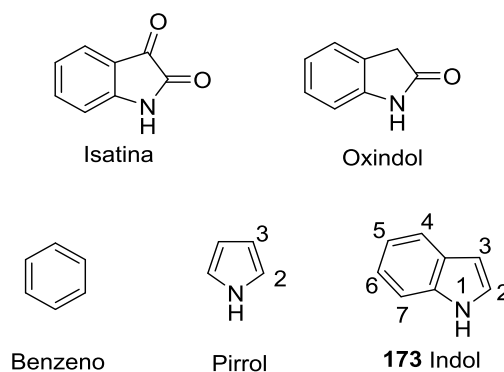


Figura 21: Estrutura da isatina, do oxindol, do benzeno e do pirrol e estrutura química base e respetiva numeração do núcleo indol (**173**).

1.3.2. Ocorrência natural

Compostos contendo o núcleo indol (**173**) são, provavelmente, os compostos heterocíclicos mais amplamente distribuídos na natureza existindo em diferentes tipos de plantas, animais e organismos marinhos.¹¹⁰ Os compostos indólicos encontram-se em plantas da espécie *Robinia pseudoacacia*, jasmim e em certos citrinos, nomeadamente na flor da laranjeira. No entanto, também podem ser encontrados no pâncreas, fígado e cérebro de animais. O núcleo indol (**173**) é muito frequente em produtos naturais biologicamente ativos. A título de exemplo, o ácido 3-indolacético (**174**), uma hormona de crescimento vegetal da classe da auxina¹¹¹ é um dos compostos mais comuns; o triptofano (**175**), um aminoácido que participa em processos biológicos essenciais,¹¹² a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) (**176**) é um neurotransmissor que deriva bioquimicamente do triptofano¹¹³ (**175**) e a melatonina (**177**) que é uma hormona encontrada em animais,

plantas e microorganismos (**Figura 22**).¹¹⁴ A procura de agonistas e antagonistas específicos destes receptores e de outros metabolitos indólicos têm suscitado uma pesquisa intensiva a nível da química farmacêutica nos últimos 50 anos.

Os estudos biológicos do indol-3-carbinol (**178**) e do 3,3'-diindolilmetano (**179**), também este, um produto natural obtido a partir da digestão do indol-3-carbinol (**178**) e que é encontrado em níveis relativamente elevados em vegetais, tais como brócolos, couve e repolho, têm sido alvos de investigação devido às suas propriedades antioxidantes e anticancerígenas (**Figura 22**).¹¹⁵⁻¹¹⁸

A estrutura química do indol encontra-se geralmente associada a fragâncias e funciona como base fundamental para a descoberta e desenvolvimento de diversos compostos farmacológicos constituindo, assim, uma importante classe de agentes terapêuticos.

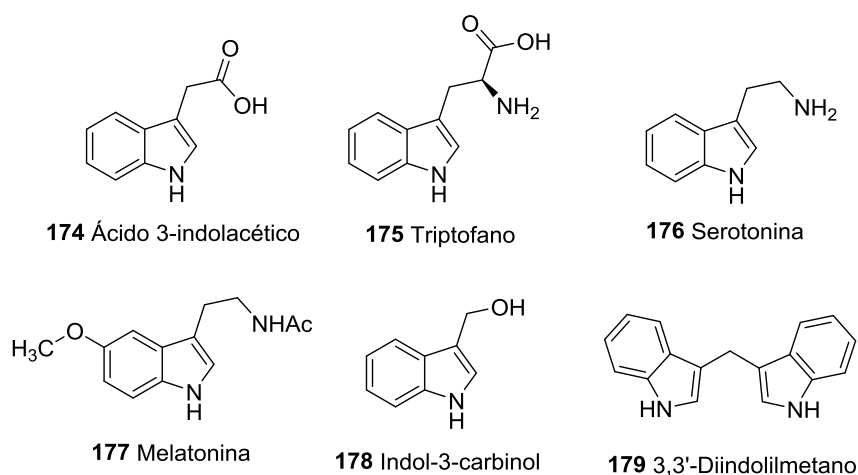


Figura 22: Exemplos de compostos indólicos isolados a partir de plantas, animais e microorganismos.

1.3.3. Atividade biológica

A demonstração de que muitos dos alcalóides continham um núcleo do tipo indol (**173**), o reconhecimento da importância do aminoácido triptofano (**175**) essencial a nível da nutrição humana e a descoberta de hormonas vegetais foram os fatores que levaram a uma pesquisa intensa acerca da química do indol. Outros dos motivos prende-se com a capacidade dos derivados indólicos para “imitar” a estrutura de péptidos e ligarem-se de forma reversível às enzimas.¹¹⁹⁻¹²² Deste modo, a síntese e a reatividade de derivados indólicos despertaram bastante interesse tendo-se verificado que compostos deste tipo apresentavam um largo espectro de ação biológica.

Assim, o seu estudo originou um grande número de compostos biologicamente ativos, naturais e sintéticos, com uma ampla gama de alvos terapêuticos fazendo com que o indol constituísse uma das subunidades estruturais mais importantes para a descoberta de novos potenciais fármacos com diferentes modos de ação podendo atuar como agentes antimicrobianos, analgésicos, antimaláricos, antitumorais, antioxidantes, antivirais, antidepressivos e antipsicóticos.^{109,123} Podem também atuar como agentes agonistas e antagonistas do recetor da 5-hidroxitriptamina, agonistas de recetores canabinóides e inibidores da HMG-CoA redutase. Muitos destes recetores alvos pertencem à classe dos GPCRs (recetores acoplados à proteína G) e possuem um local de ligação que é reconhecido pela estrutura do indol, o que explica o grande número de produtos farmacológicos que contêm esta estrutura química.

Outros exemplos de compostos farmacologicamente ativos que contêm na sua constituição o núcleo indol são a ajmalicina (**180**), um alcalóide indólico encontrado em várias plantas e que é usualmente utilizado no tratamento da pressão arterial elevada,¹²⁴ a reserpina (**181**), um dos primeiros compostos biologicamente ativos que demonstraram efeitos benéficos no tratamento de desordens mentais,¹²⁵ e a vincristina (**182**) que pertence à primeira classe de antimitóticos que é usada como agente terapêutico antitumoral no tratamento de vários tipos de cancro, nomeadamente da mama e dos testículos. O arbidol (**183**) e a delavirdina (**184**) são exemplos de compostos que atuam como agentes antivirais. O primeiro é utilizado na prevenção do vírus da gripe e no vírus da hepatite, diminuindo a frequência de complicações associadas com infeções virais e diminuindo os efeitos de doenças bacterianas crónicas e o segundo foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1997 para o tratamento do vírus HIV-1.^{126,127} A indometacina (**185**) foi um dos primeiros agentes anti-inflamatórios não esteróides e é amplamente utilizada para o tratamento da artrite reumatóide¹²⁸ e a ioimbina (**186**) que atua no tratamento da disfunção sexual¹²⁹ (**Figura 23**).

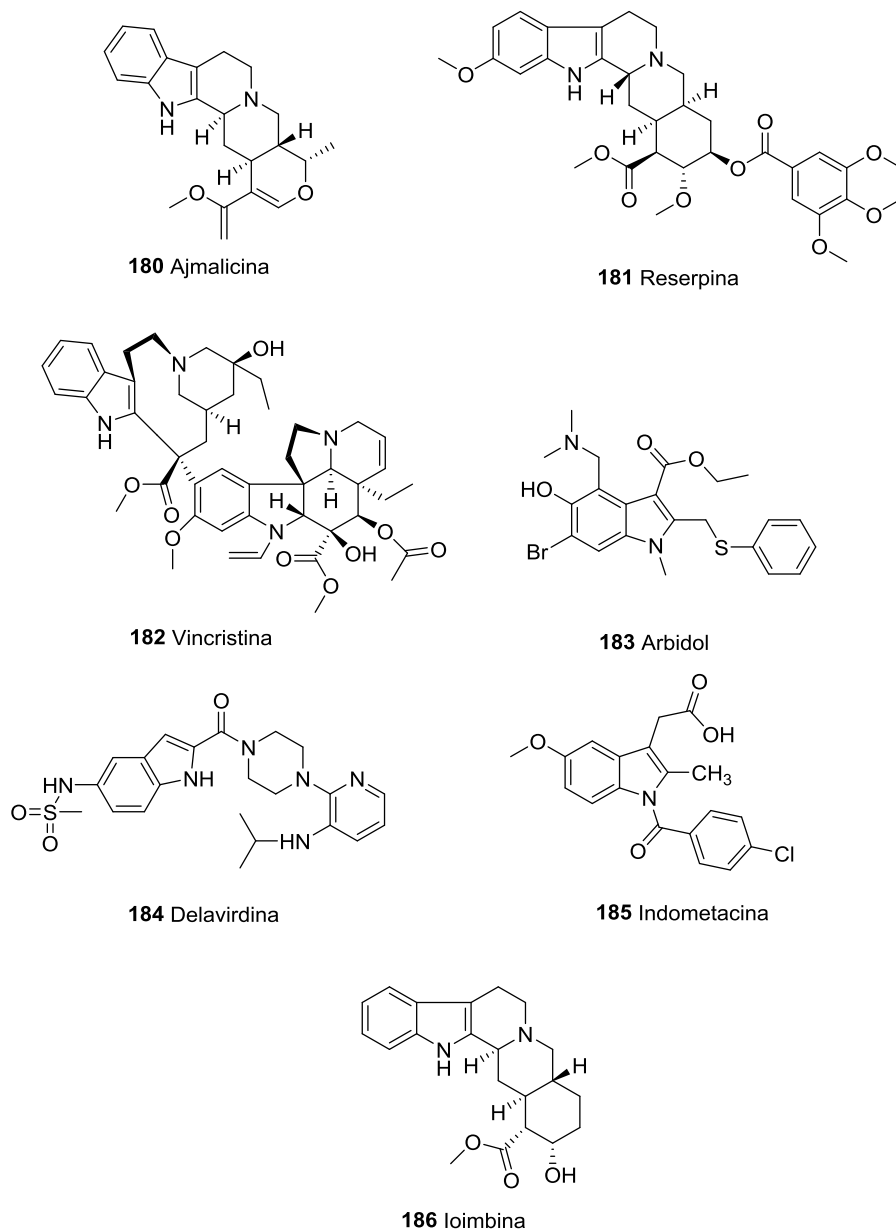


Figura 23: Estruturas de compostos com atividade farmacológica que contém o núcleo indol: ajmalicina (**180**), reserpina (**181**), vincristina (**182**), arbidol (**183**), delavirdina (**184**), indometacina (**185**) e ioimbina (**186**).

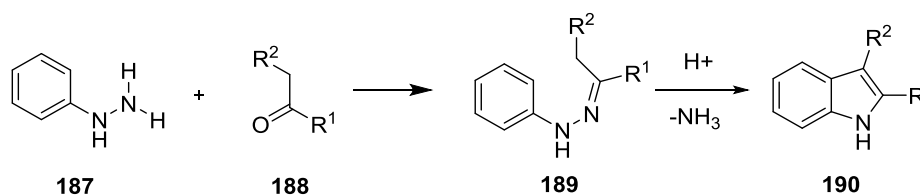
1.3.4. Métodos de síntese de indóis

Indóis substituídos têm sido referidos como estruturas privilegiadas, uma vez que têm a capacidade de se ligar a vários recetores com elevada afinidade. Ao longo do último século a síntese e a funcionalização de compostos indólicos tem sido uma área de foco e com elevado interesse para os químicos e assim diversos métodos para a preparação de compostos indólicos têm sido desenvolvidos. De seguida serão apresentados alguns dos métodos mais frequentemente reportados na literatura.

1.3.4.1. Síntese indólica de Fischer

A síntese de indóis, proposta em 1883 pelo químico alemão Hermann Emil Fischer demonstrou, ao longo dos últimos 100 anos, ser um método extremamente útil, simples, eficiente e importante na síntese de uma grande variedade de compostos biologicamente ativos contendo o núcleo indol (**173**).^{130,131} Esta transformação representa a via sintética mais importante e mais utilizada no que respeita à síntese de compostos indólicos e, deste modo, o seu estudo foi amplamente investigado e desenvolvido.

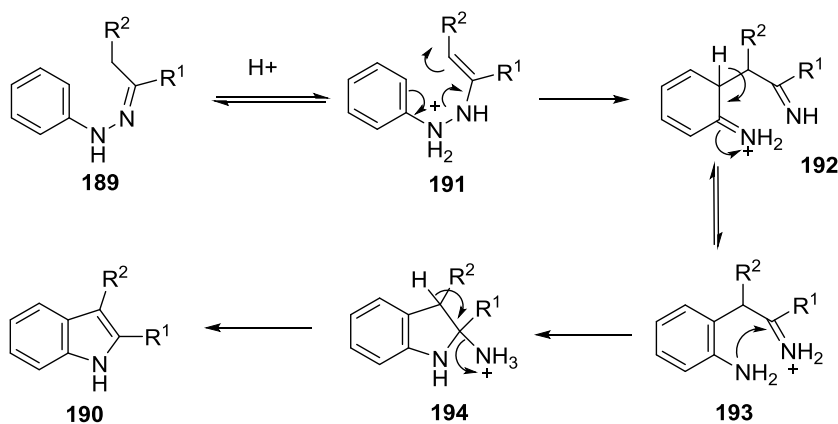
O princípio base da reação de ciclização indólica de Fischer baseia-se na transformação de *N*-aril-hidrazonas (**189**), que são obtidas por condensação de uma *N*-aril-hidrazina (**187**) com uma cetona ou um aldeído (**188**) em condições ácidas, em compostos indólicos substituídos (**190**) com a perda de uma molécula de amoníaco (**Esquema 37**).



Esquema 37: Síntese do indol substituído (**190**) pela reação de Fischer.

O mecanismo de ciclização indólica de Fischer envolve um rearranjo [3,3]-sigmatrópico dos isómeros da ene-hidrazina (**191**) para formar a aril-hidrazona com clivagem da ligação *N-N* e formação da ligação C-C. Depois da aromatização, a forma imina (**192**) converte-se no intermediário (**193**), que cicliza com formação do aminoacetal cíclico (**194**). Deste modo, a aromatização com perda de uma molécula de amoníaco devido ao meio ácido da

reação proporciona a formação de compostos indólicos substituídos (**190**) (**Esquema 38**).^{132,133}



Esquema 38: Mecanismo proposto para a reação indólica de Fischer.

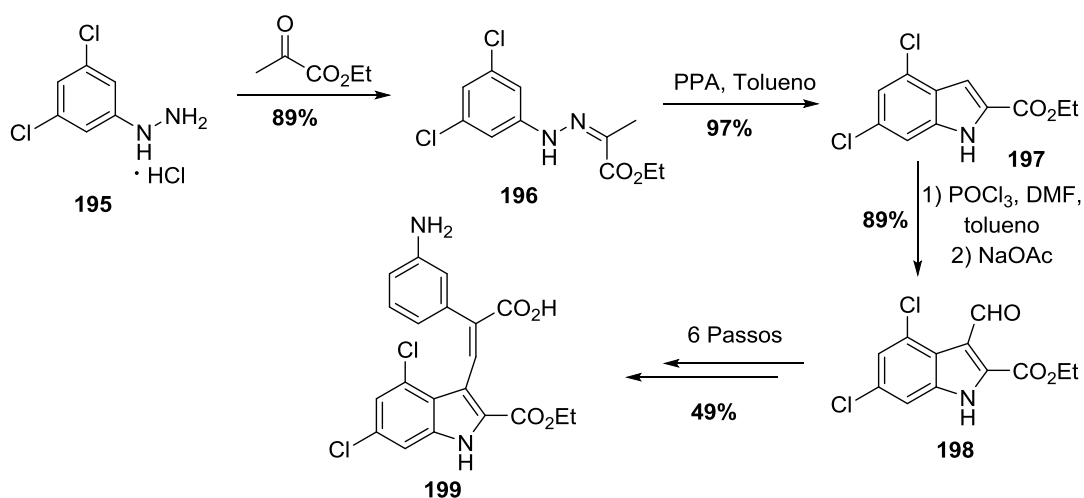
A escolha do catalisador ácido utilizado é bastante importante. Os ácidos de Bronsted, tais como HCl, H₂SO₄, ácido polifosfórico e o ácido *p*-toluenossulfônico foram utilizados com sucesso. Os ácidos de Lewis tais como o trifluoreto de boro, o cloreto de zinco, o cloreto de ferro e o cloreto de alumínio são igualmente catalisadores úteis para este tipo de reação. Os catalisadores ácidos permitem acelerar o rearranjo sigmatrópico bem como a protonação da aril-hidrazona (**189**) e a formação da ene-hidrazina (**191**).

A síntese indólica de Fischer permite, deste modo, a síntese de indóis com diferentes substituintes nas posições C-2 e C-3 do anel aromático através da utilização de cetonas substituídas, benzeno e derivados de hidrazina. Existem algumas variantes deste método de Fischer que serão apresentadas nos seguintes subcapítulos.

1.3.4.1.1. Via aril-hidrazinas

Watson e colaboradores¹³⁴ desenvolveram a síntese do derivado indólico **199** para o potencial tratamento de um acidente vascular cerebral. Esta síntese envolve 3 passos simples, diretos e eficientes baseados na química da indolização de Fischer. Partindo do composto comercial cloreto de 3,5-diclorofenil-hidrazínio (**195**), por tratamento com piruvato de etilo em etanol originou-se a hidrazona (**196**). A ciclização de Fischer usando PPA em tolueno a 95-100°C permitiu formar o indol-2-carboxilato de etilo (**197**) com um rendimento de 97% na forma de sólido cristalino. Num último passo, dá-se uma reação de formilação de Vilsmeier-Haack formando o aldeído indólico **198** com um rendimento de

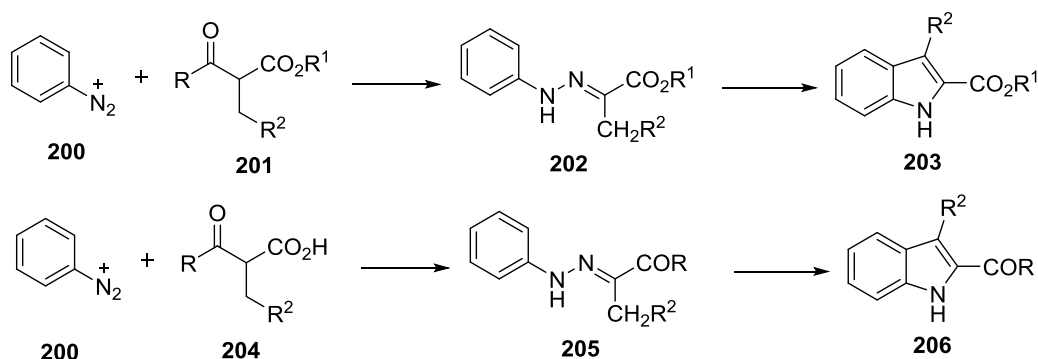
89%, que foi em seguida convertido através de seis passos reacionais no composto biologicamente ativo **199** em 49% de rendimento (**Esquema 39**).



Esquema 39: Síntese do composto indólico **199** através da reação indólica de Fischer via aril-hidrazina.

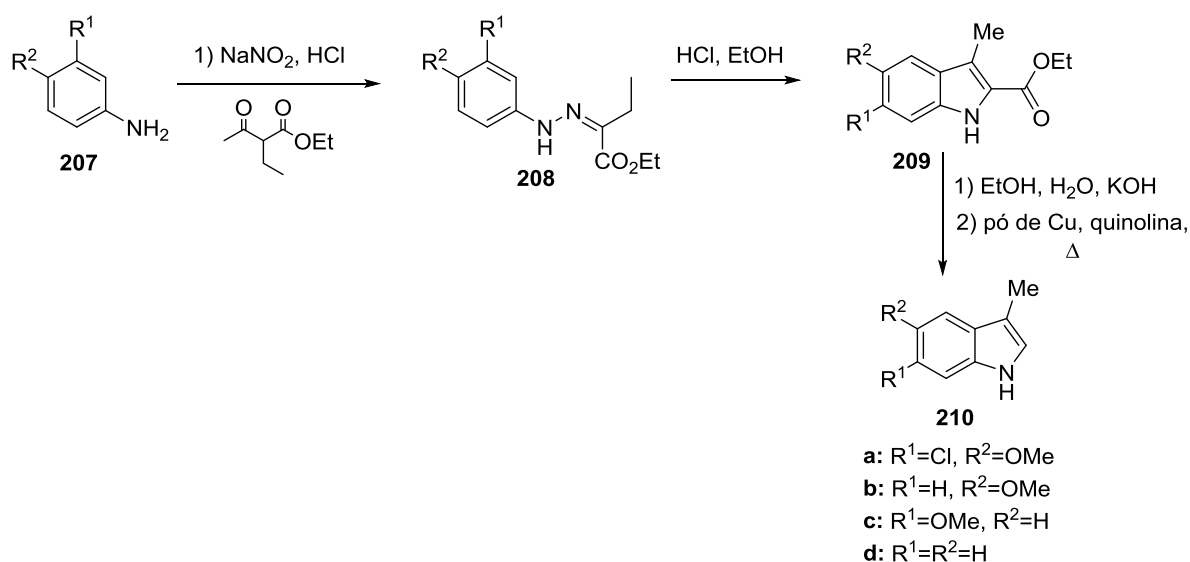
1.3.4.1.2. Via reação de Japp-Klingemann

O acoplamento de Japp-Klingemann de sais de arildiazônio (**200**) com β -cetoésteres (**201**) ou β -cetoácidos (**204**) proporciona uma síntese alternativa para a formação de aril-hidrazonas (**202** e **205**) que são utilizadas na síntese indólica de Fischer como compostos intermediários.^{135,136} Se os β -cetoésteres são tratados diretamente com sais de arildiazônio, dá-se a desacilação seguida de acoplamento e posterior indolização para formar o indol-2-carboxilato de alquilo (**203**).¹³⁷ Em alternativa quando são usados β -cetoácidos (**204**), ocorre uma descarboxilação e é formado o 2-acilindol (**206**) (**Esquema 40**).¹³⁸



Esquema 40: Síntese dos compostos indol-2-carboxilato de alquilo (**203**) e do 2-acilindol (**206**) via reação de Japp-Klingemann.

Cook e colaboradores¹³⁹ relataram a preparação em larga escala de uma série de compostos do tipo 3-metilindol mono ou dissustituídos nas posições C-5 e C-6 (**210a-d**) utilizando uma rota de síntese baseada numa reação de Japp-Klingemann.¹⁴⁰ Na síntese dos indóis (**210a-d**), as anisidinas (**207a**) foram diazotadas sob condições padrão e tratou-se com *R*-etilacetoacetato de etilo de modo a formar as hidrazonas (**208**). A ciclização de Fischer utilizando HCl em etanol ou PPA formou uma mistura de regioisômeros (**209**). A hidrólise do indol (**209**) com hidróxido de potássio e descarboxilação sob condições padrão originou os compostos indólicos (**210a-d**) que têm sido utilizados na síntese de uma vasta gama de produtos naturais de bastante interesse (**Esquema 41**).



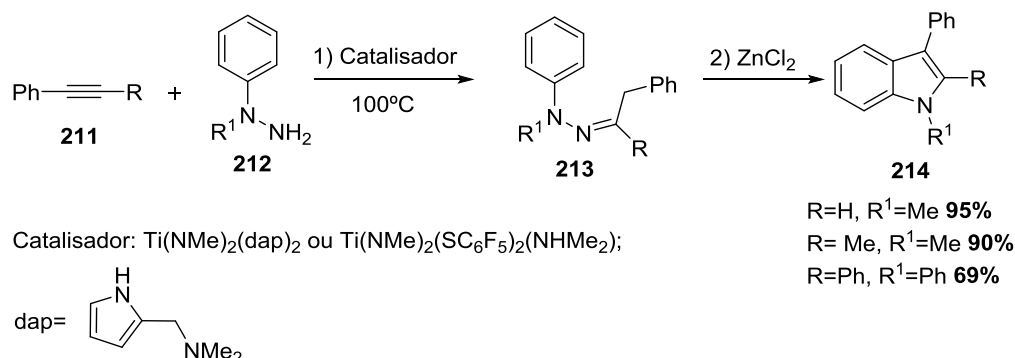
Esquema 41: Síntese dos compostos indólicos 5,6-dissustituídos (**210a-d**) através da reação de Japp-Klingemann.

1.3.4.1.3. Via hidroaminação de alcinos catalisada por um metal

Recentemente, alguns estudos sobre a síntese indólica de Fischer introduziram novas abordagens de síntese no que respeita ao processo de hidroaminação, como por exemplo a preparação do intermediário aril-hidrazona através da hidroaminação de alcinos. Existem vários exemplos do processo de hidroaminação utilizando diferentes catalisadores com o objectivo de formar aril-hidrazonas.

Odom e seus colaboradores¹⁴¹ descreveram a reação de hidroaminação intermolecular de alcinos (**211**) catalisada por titânio com hidrazinas dissustituídas (**212**) para formar os derivados de hidrazonas (**213**), que são posteriormente convertidos nos correspondentes

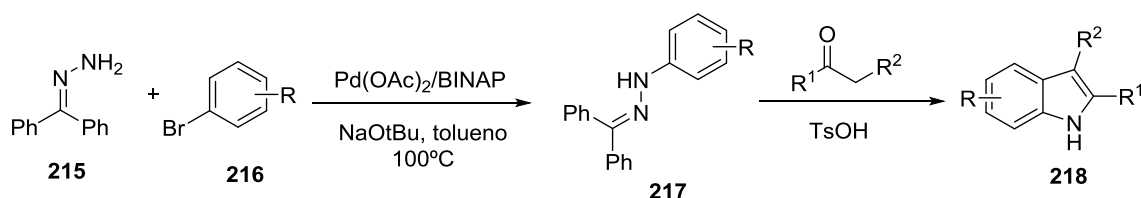
compostos indólicos (**214**) em bons a excelentes rendimentos, utilizando ZnCl_2 como catalisador (**Esquema 42**).



Esquema 42: Síntese de compostos indólicos substituídos (**214**) através da reação de hidroaminação de alcinos catalisada por titânio.

1.3.4.1.4. Via aminação de Buchwald-Hartwig

Outro dos exemplos de síntese de aril-hidrazonas é a reação de aminação de Buchwald-Hartwig, um método de acoplamento catalisado por paládio.¹⁴² A reação inicia-se com um acoplamento cruzado catalisado por paládio da benzofenona hidrazona (**215**) com o brometo de arilo (**216**) para formar a *N*-arilbenzofenona hidrazona (**217**). A hidrólise da hidrazona (**217**) seguida da reação com uma cetona, catalisada pelo ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) permite obter o indol correspondente (**218**). Esta metodologia provou ser bastante geral e aplicável a uma ampla gama de derivados de brometos de arilo e de cetonas, originando compostos indólicos, na maioria dos casos em bons ou mesmo excelentes rendimentos e tem a vantagem de não ser necessário isolar qualquer composto intermediário (**Esquema 43**).



Entrada	Hidrazona	Cetona	Indol
1	 80%		 95%
2	 97%		 83%
3	 91%		 90%
4	 91%		 85%
5	 95%		 74%
6	 85%		 74%
7	 83%		 > 5%

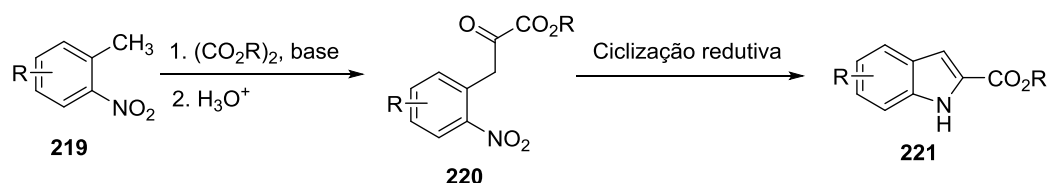
Esquema 43: Síntese de compostos indólicos substituídos através da reação de aminação de Buchwald-Hartwig catalisada por paládio.¹⁴³

1.3.4.2. Ciclização redutiva

A ciclização redutiva de compostos aromáticos contendo o grupo nitro é um método extremamente eficiente na preparação de compostos do tipo indol. Este método é geralmente acompanhado de uma hidrogenação catalítica utilizando Pd/C ou Pt/C como catalisadores.

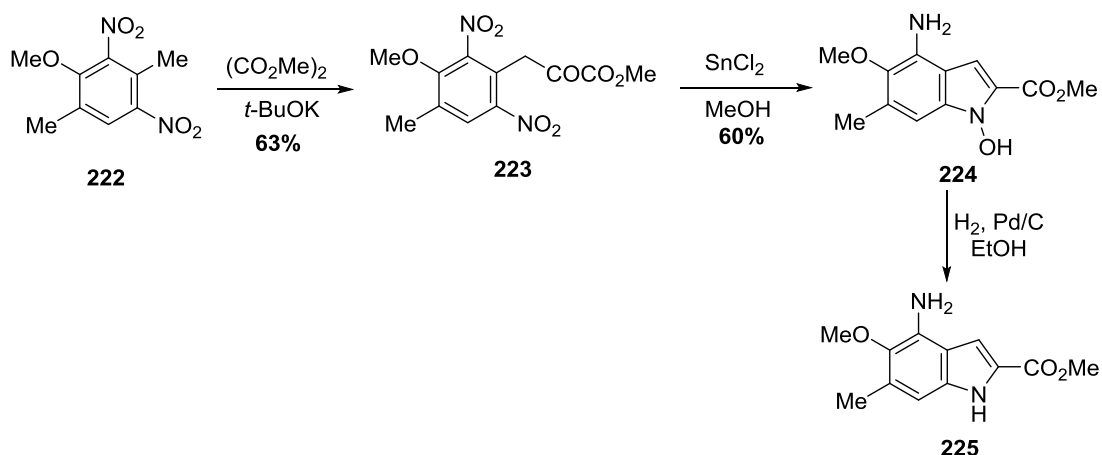
1.3.4.2.1. Síntese indólica de Reissert

Um dos métodos mais antigos utilizados na formação de compostos indólicos substituídos é a ciclização redutiva de compostos *o*-nitrobenzilcarbonílicos.^{143,144} A síntese indólica de Reissert clássica é um processo catalisado por uma base e envolve a condensação de um *o*-nitrotolueno (**219**) com um éster oxálico para formar derivados de *o*-nitrofenilpiruvatos (**220**) que seguidamente por ciclização redutiva originam os derivados de ácidos indol-2-carboxílicos (**221**).^{134,144} A ciclização redutiva pode ser realizada sob diferentes condições catalíticas nomeadamente Pt/AcOH, Pd-C/EtOH e SnCl₂-TiCl₃ (**Esquema 44**).^{145,146}



Esquema 44: Síntese de compostos indólicos substituídos (**221**) através da reação indólica de Reissert.

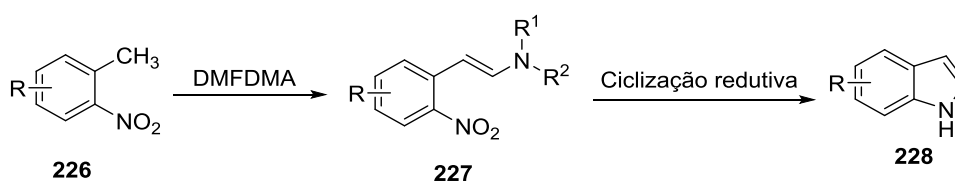
Um dos exemplos de aplicação deste método é dado por Jimenez e seus colaboradores¹⁴⁷ que relataram a preparação do indol **225** através da reação de Reissert. A reação do 3,6-dimetil-2,4-dinitroanisol (**222**) com o oxalato de dimetilo em *t*-BuOK originou o cetoéster (**223**), que posteriormente sofreu uma reação de ciclização redutiva com cloreto de estanho em MeOH originando o *N*-hidroxi-indol (**224**), com um rendimento de 60%. No último passo o *N*-hidroxi-indol (**224**) sobre uma reação de hidrogenação catalítica permitindo, deste modo, obter o indol (**225**) (**Esquema 45**).



Esquema 45: Síntese do composto indólico substituído em ambos os anéis **225** através da reação indólica de Reissert.

1.3.4.2.2. Síntese indólica de Leimgruber-Batcho

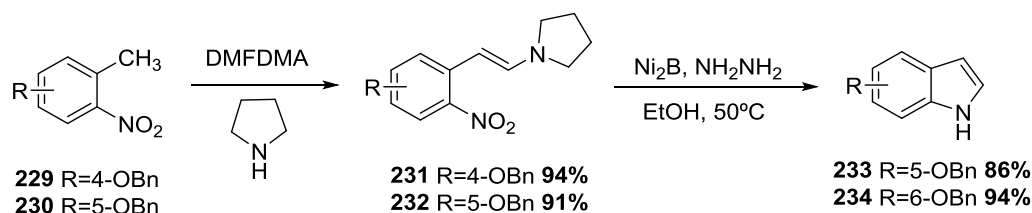
Um dos métodos mais importantes e vulgarmente utilizados na preparação de compostos indólicos dissustituídos na posição C-2 e C-3 é a denominada síntese indólica de Leimgruber-Batcho.^{148,149} Este método de síntese envolve a condensação de um *o*-nitrotolueno (**226**) apropriadamente substituído com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) originando o intermediário β -(dimetilamino)-2-nitroestireno (**227**). O passo seguinte consiste numa ciclização redutiva do composto intermediário originando o indol substituído **228** (Esquema 46).



Esquema 46: Síntese do composto indólico substituído **228** através da reação indólica de Leimgruber-Batcho.

O aumento da acidez do grupo metilo do *o*-nitrotolueno permite que o intermediário **227** se forme com facilidade e seja um composto estável.¹⁵⁰ Este tipo de reação permite a utilização de variados substituintes no anel aromático e tem sido amplamente utilizado para a formação de produtos naturais e compostos importantes a nível farmacológico.

Ohkubo e colaboradores¹⁵¹ relataram a preparação em larga escala de 5- e 6-benziloxi-indóis (**233** e **234**). A reação de **229** ou **230** com DMFDMA na presença de pirrolidina foi seguida de uma cristalização direta de **231** (94%) ou **232** (91%) a partir da adição de etanol à mistura reacional. A ciclização redutiva com boreto de níquel e hidrazina monohidratada permitiu formar os indóis desejados **233** e **234** com um rendimento de 86% e 94%, respectivamente (**Esquema 47**).

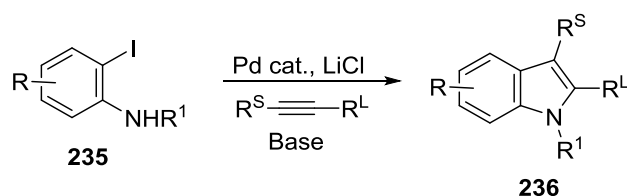


Esquema 47: Síntese dos 5- e 6-benziloxi-indóis (**233** e **234**) através da reação indólica de Leimgruber-Batcho.

1.3.4.3. Heteroanulação e ciclização de 2-alquinilanilinas

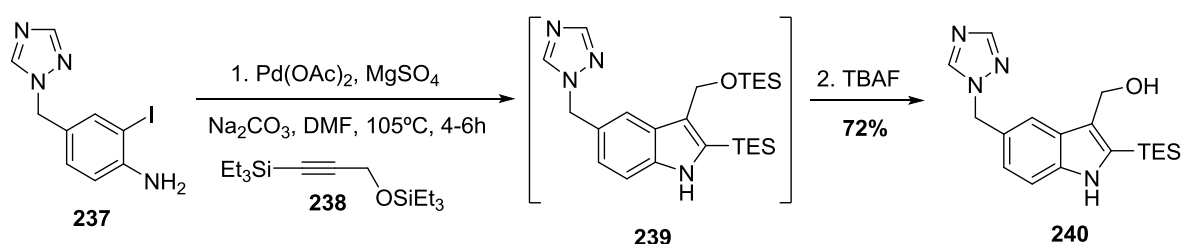
1.3.4.3.1. Síntese indólica de Larock

A reação catalisada por paládio de derivados de *o*-iodoanilina (**235**) com alcinos assimétricos para formar compostos indólicos 2,3-disubstituídos (**236**) é denominada por reação de heteroanulação de Larock.¹⁵² Este método demonstrou ser extremamente atrativo para a formação de indóis com estruturas complexas através de um único passo de reação e, desta forma, revelou ser uma via amplamente utilizada e de elevado interesse. Além disso, este tipo de reação demonstrou ser regioseletivo, onde o grupo mais impedido estericamente (R^{L}) do alcino ocupa a posição C-2 do anel indólico, ou seja, após a ciclização a posição C-2 do indol é ocupado com o substituinte mais volumoso (**Esquema 48**).



Esquema 48: Síntese de compostos indólicos substituídos através da reação indólica de Larock.

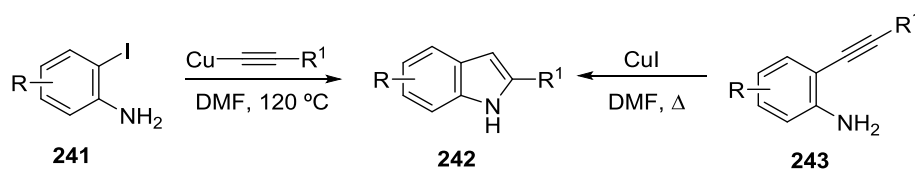
Chen e colaboradores¹⁵³ utilizaram esta via para preparar o composto indólico **240**. O acoplamento da *o*-iodoanilina (**237**) com o álcool bis-TES-propargílico (**238**), na presença de Pd(OAc)₂ em DMF com 5 equiv molares de Na₂CO₃ originou o composto **239**. Devido à elevada solubilidade em água de **240**, adicionaram-se posteriormente 1,5 equiv molares de MgSO₄ minimizando, deste modo, a dessililação de **239** a **240** e aumentando o rendimento global da reação. A *O*-dessililação seletiva de **239** com fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF) deu origem ao indol mono-TES pretendido (**240**), que foi cristalizado a partir da mistura da reação e isolado com um rendimento de 72% (**Esquema 49**).



Esquema 49: Síntese do indol mono-TES **240** através da reação indólica de Larock.

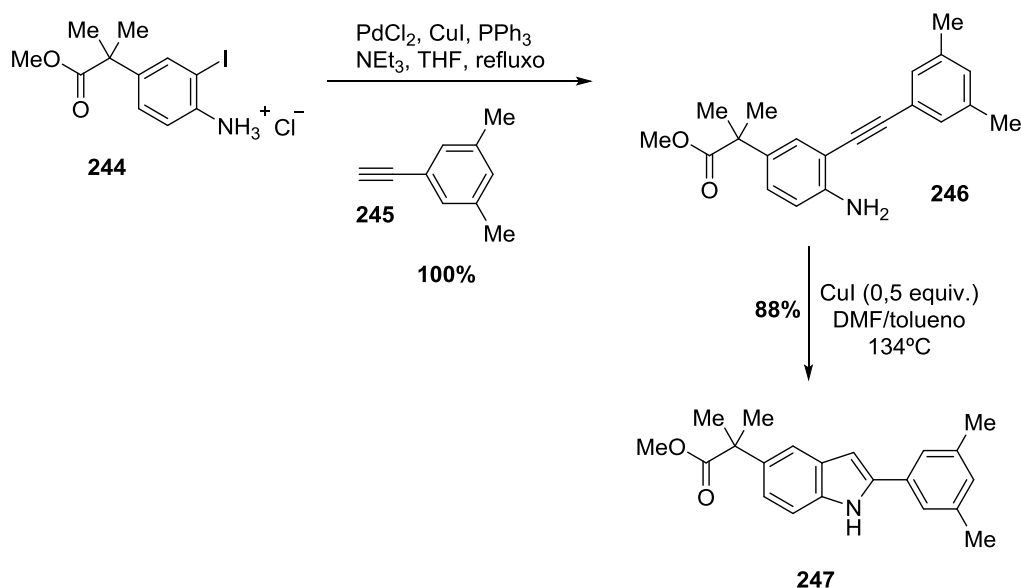
1.3.4.3.2. Síntese indólica de Castro

A síntese indólica de Castro envolve a ciclização tanto de derivados de *o*-iodoanilina (**241**) com acetiletos de cobre, como de alquinilanilina (**243**) com sais de cobre(I), nomeadamente iodeto de cobre(I).^{154,155} O segundo tipo de ciclização tem merecido especial interesse na formação de inúmeros derivados de indóis. Na maioria dos casos, o iodeto de cobre(I) é utilizado em excesso, no entanto a utilização de quantidades catalíticas de sais de Cu(I) e Cu(II) tem também sido alvo recente de investigação (**Esquema 50**).



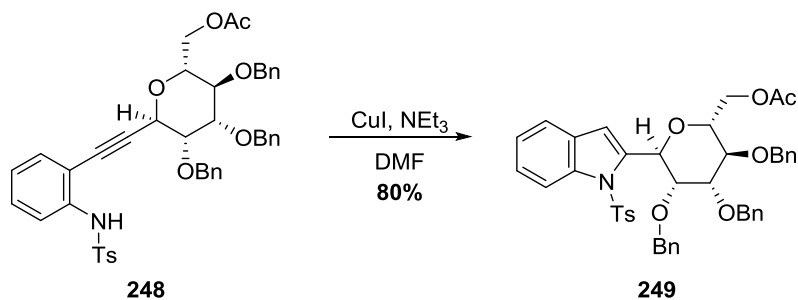
Esquema 50: Síntese do núcleo indol através da reação indólica de Castro.

Farr e colaboradores¹⁵⁶ relataram a preparação do indol **247** utilizando uma modificação no procedimento originalmente proposto por Castro. A 2-alquinilanilina (**246**) foi preparada quantitativamente através do acoplamento do acetileno (**245**) com o cloreto de iodoanilina (**244**). A reação de **246** com 0,5 equiv de iodeto de cobre(I) em DMF a 134°C durante 3 horas permitiu obter o indol **247**, que foi isolado por cristalização com um rendimento de 88% (**Esquema 51**).



Esquema 51: Síntese do indol **247** utilizando uma modificação da reação indólica de Castro.

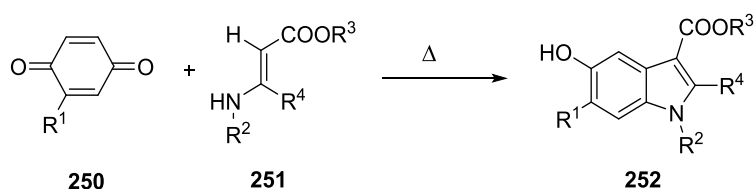
Outro exemplo deste tipo de reação é relatada por Isobe que descreveu a síntese do α -C-manosilindol (**249**) via síntese indólica de Castro da *N*-tosilalquinilanilina (**248**).¹⁵⁷ Embora os detalhes experimentais desta reação não tenham sido fornecidos pelos autores, sabe-se que o tratamento de **248** com CuI e NEt₃ em DMF permitiu a formação do indol **249** com um rendimento de 80% (**Esquema 52**).



Esquema 52: Síntese do α -C-manosilindol (**249**) através da reação indólica de Castro.

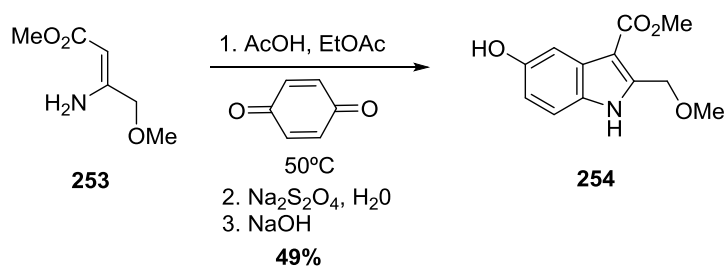
1.3.4.4. Síntese indólica de Nenitzescu

A síntese indólica de Nenitzescu clássica é um método altamente regioseletivo, utilizado para preparar derivados 5-hidroxiindólicos 1,2,3-trissubstituídos (**252**), com substituição em ambos os anéis do núcleo indol, envolvendo a condensação de *p*-benzoquinonas (**250**) com β -enaminoésteres (**251**) (**Esquema 53**).¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Este método é uma via rápida para a preparação de 5-hidroxiindóis funcionalizados a partir de materiais de partida acessíveis e simples. No entanto, os rendimentos dos compostos isolados são tipicamente baixos podendo este facto ser explicado através do mecanismo complexo no qual poderão ocorrer mais reações secundárias. Apesar desta limitação, esta síntese continua a ser reportada para a produção em grande escala de compostos do tipo indol.



Esquema 53: Síntese de derivados 5-hidroxiindólicos 1,2,3-trissubstituídos (**252**) através da reação indólica de Nenitzescu.

Kasai e colaboradores¹⁶¹ relataram a preparação do indol **254** através da reação de **253** com 3 equiv de benzoquinona em EtOAc a 50°C. A esta mistura reacional foram adicionados 3,5 equiv de AcOH e deixou-se a reagir durante 16 horas. Posteriormente foi adicionado $Na_2S_2O_4$ e ajustou-se o pH a 7,5 utilizando NaOH aquoso. Por fim, os sais de sódio da hidroquinona foram removidos por filtração e o indol pretendido (**254**) foi obtido com um rendimento de 49% após recristalização (**Esquema 54**).



Esquema 54: Síntese do composto indólico **254** através da reação indólica de Nenitzescu.

2. Nomenclatura dos compostos sintetizados

2.1. *(E)*-*N*-(2-Acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamidas

Através da reação da 2'-aminoacetofenona com o ácido 2-nitrocínâmico obteve-se a *(E)*-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida. Tanto a numeração como a nomenclatura apresentadas seguem as recomendações da IUPAC (**Figura 24**).¹⁶²

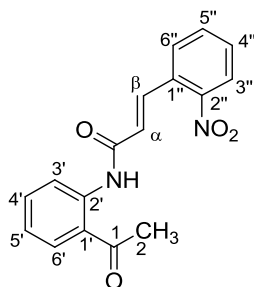


Figura 24: Estrutura e sistema de numeração da *(E)*-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida.

2.2. *(E)*-2-[2-(2-Nitrofenil)vinil]quinolin-4-(1*H*)-onas

As *(E)*-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4-(1*H*)-onas (**Figura 25**) são compostos constituídos por uma unidade de quinolin-4(1*H*)-ona (benzo- γ -piridona), que funciona como grupo funcional principal, e por um grupo 2-(2-nitrofenil)vinilo como substituinte na posição C-2 da quinolin-4(1*H*)-ona.

A letra *E* indica a configuração *trans* da dupla ligação do grupo 2-(2-nitrofenil)vinilo.¹⁶³ Na numeração destes compostos atribui-se o número 1 ao heteroátomo. Se no átomo de nitrogénio, o hidrogénio é substituído por um grupo metilo, no nome do composto, a referência a esta substituição é precedida não por *N* mas sim pelo número 1. No caso dos derivados halogenados na posição C-3, o nome deste substituinte tem que constar na denominação do composto por ordem alfabética, segundo as regras da IUPAC.

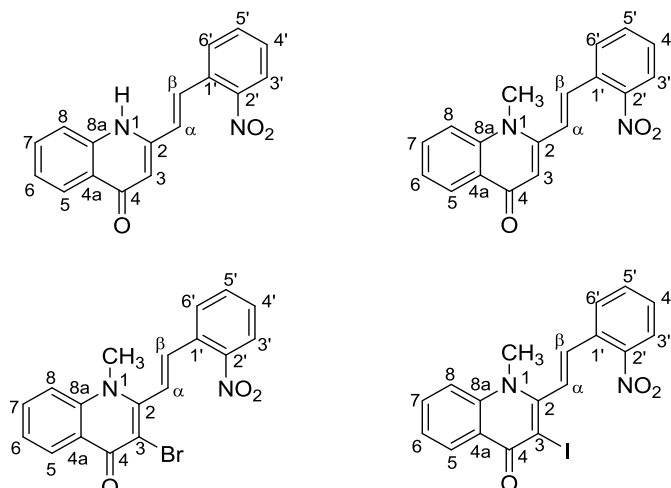


Figura 25: Estrutura e sistema de numeração da (*E*)-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona, da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona, da (*E*)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona e da (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona.

2.3. Nomenclatura da quinolin-4(1*H*)-ona com o núcleo indol

Nos compostos do tipo 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**Figura 26**) a unidade quinolin-4(1*H*)-ona funciona como grupo funcional principal e o núcleo indol como substituinte na posição C-2 da quinolin-4(1*H*)-ona sendo, por isso, denominado como 1*H*-indol-2-ilo. A numeração do composto faz-se de uma forma cíclica contínua, sendo o número 1 atribuído ao heteroátomo do núcleo quinolona, ao qual está ligado o grupo metilo como substituinte. Se no átomo de nitrogénio do núcleo indol, o hidrogénio é substituído por um grupo acetilo, no nome do composto, a referência a esta substituição é precedida não por *N* mas sim pelo número 1. No caso dos derivados halogenados na posição C-3, o nome deste substituinte tem que constar na denominação do composto por ordem alfabética, segundo as regras da IUPAC.

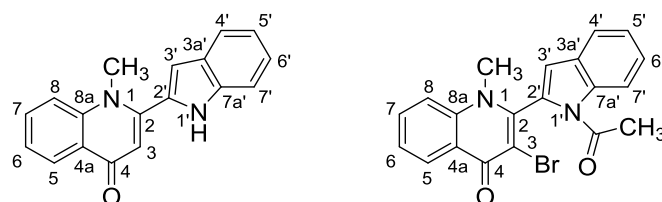


Figura 26: Estrutura e sistema de numeração da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona e da 2-(1-acetil-1*H*-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona.

2.4. 2-[2-(2-Aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-onas

As 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-onas (**Figura 27**)* são compostos constituídos por uma unidade de quinolin-4(1H)-ona contendo como substituintes um grupo metilo na posição 1 e um grupo 2-(2-aminofenil)vinilo na posição C-2. No caso dos derivados halogenados na posição C-3, o nome deste substituinte tem que constar na denominação do composto por ordem alfabética, segundo as regras da IUPAC.

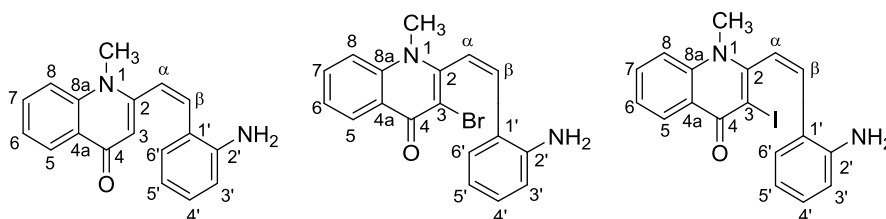


Figura 27: Estrutura e sistema de numeração da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona, da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona e da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona.

2.5. N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}alquil/arilamidas

Segundo as recomendações da IUPAC, os compostos do tipo N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}alquil/arilamida (**Figura 28**) são constituídos por uma unidade alquil/arilamida que funciona como grupo funcional principal, sendo esta unidade a responsável pela terminação do nome dos compostos. Assim, os restantes grupos funcionais tornam-se secundários e, deste modo, denomina-se a restante parte da estrutura do composto por 2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenilo. Este nome deve-se ao facto do C-2 do fenilo estar ligado a um grupo vinilo que por sua vez está ligado ao C-2 da 3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-ilo. Assim, a numeração destes compostos deve ser alterada comparativamente com as quinolin-4(1H)-onas anteriormente apresentadas, sendo que a cadeia principal e primeira a ser numerada deve ser a do grupo alquilamida.

*De acordo com a análise dos espectros de RMN de ^1H , na síntese destes compostos por redução dos correspondentes derivados nitrados obtiveram-se as (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-onas e não as (E)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-onas como seria de esperar tendo em conta a configuração (E) dos compostos precursores.

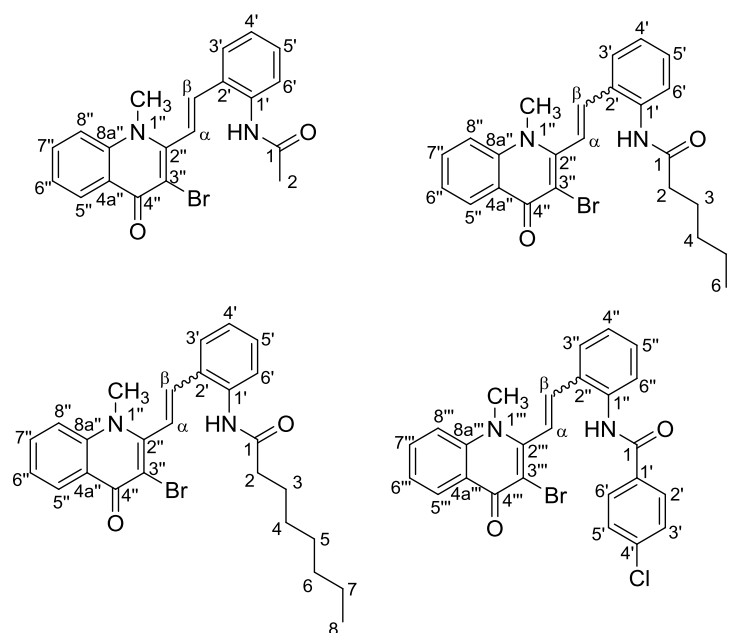


Figura 28: Estrutura e sistema de numeração da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida, da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida, da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}octanamida e da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-4-clorobenzamida segundo as recomendações da IUPAC.

No entanto, apesar da nomenclatura destes compostos ser apresentada segundo as recomendações da IUPAC, por uma questão de simplificação na escrita desta dissertação a numeração adotada nestes compostos vai ser similar à apresentada nas restantes quinolin-4(1*H*)-onas sendo os prótons e carbonos da cadeia alquílica do grupo amida (R) designados por prótons e carbonos alifáticos (**Figura 29**).

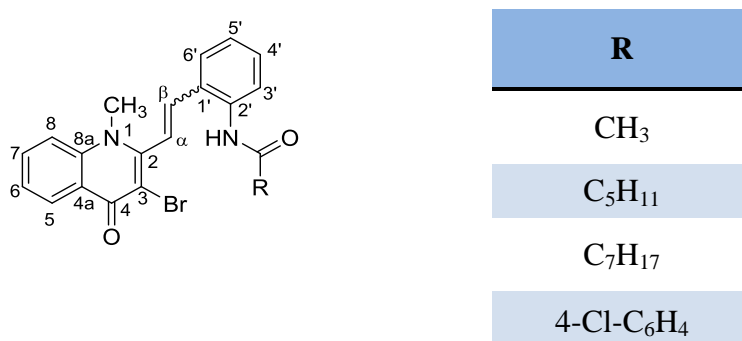


Figura 29: Sistema de numeração das *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}alquilamidas e da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-4-clorobenzamida adoptado nesta dissertação.

2.6. Nomenclatura da quinolin-4(1*H*)-ona fundida com o núcleo de benzazepina: 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona

O nome deste composto resulta de uma fusão entre dois anéis heterocíclicos uma 4-quinolona e uma benzazepina (**Figura 30**). A numeração do composto faz-se de uma forma cíclica contínua, sendo o número 1 atribuído ao carbono do benzeno que constitui a benzazepina de modo a que a posição do grupo NH fique com a numeração mais baixa possível. Para dar o nome a este composto, primeiramente indicam-se as posições e os respetivos grupos que se encontram ligados aos átomos de nitrogénio da molécula. Numerando apenas a benzazepina da mesma forma que o composto global, como explicado anteriormente, indicam-se as posições 6 e 7 como sendo aquelas onde se localiza a dupla ligação onde se dá a fusão entre a benzazepina e a quinolin-4(1*H*)-ona. Para indicar no nome do composto a fusão entre os dois núcleos, numera-se a quinolin-4(1*H*)-ona, atribuindo o número 1 ao heteroátomo, e com base nessa numeração indica-se, entre parêntesis retos, com uma letra minúscula em itálico a “face” onde ocorre a fusão heterocíclica, neste caso a fusão dá-se na face *b* do núcleo da quinolin-4(1*H*)-ona e com números os carbonos que constituem essa mesma ligação, escritos pela ordem do sentido da ciclização, que neste caso se deu no sentido anti-horário, isto é, da posição 3 para a posição 2 (**Figura 30**). Em suma, representa-se a ligação de fusão da seguinte forma: {benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona}.⁴

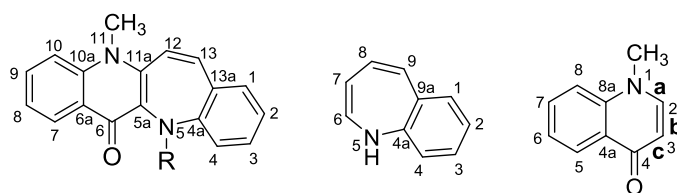


Figura 30: Estrutura e sistema de numeração da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona.

CAPÍTULO II: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

1. Objetivo do trabalho e estratégia de síntese

Na pesquisa de novos fármacos, sobretudo de agentes antibacterianos, as quinolin-4(1*H*)-onas merecem especial atenção, uma vez que apresentam um perfil farmacológico bastante interessante apresentando boa biodisponibilidade com poucos efeitos secundários. As azepinas são encontradas numa ampla variedade de produtos naturais e de fármacos, funcionando como agentes antidepressivos, antibacterianos e anticancerígenos. Além disso, o interesse pelo estudo dos compostos heterocíclicos contendo anéis de sete lados tem vindo a aumentar devido às propriedades físico-químicas destes compostos e à sua reatividade. Por outro lado, os indóis são uma família de compostos bastante interessantes do ponto de vista biológico uma vez que demonstraram possuir uma ampla gama de alvos terapêuticos sendo, deste modo, uma das subunidades estruturais mais importantes para a descoberta de novos potenciais fármacos.

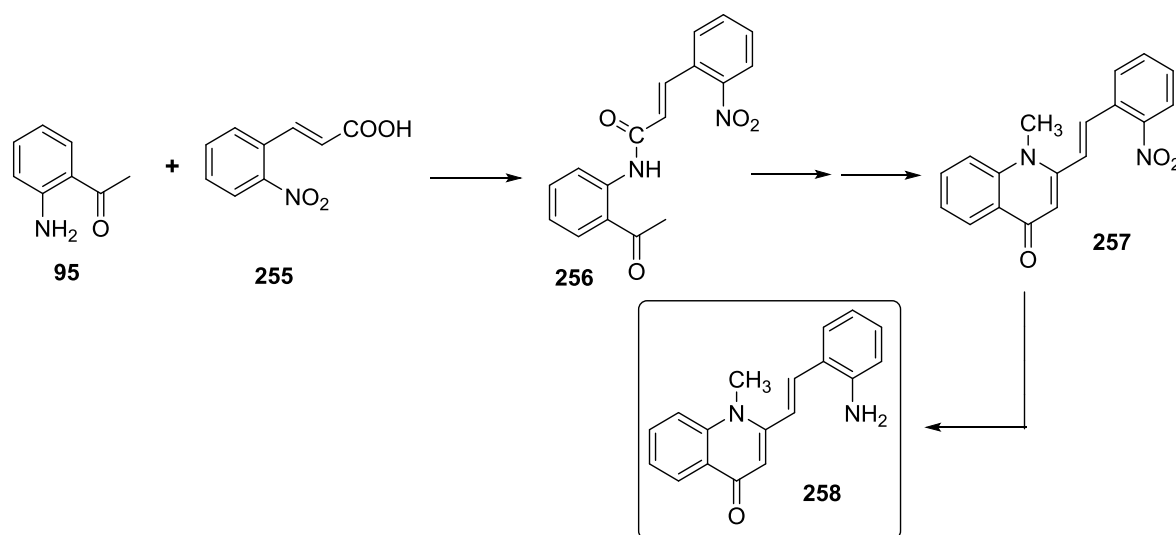
O objetivo geral deste trabalho é estabelecer uma metodologia de síntese, simples e eficiente, para obtenção de um núcleo base de quinolin-4(1*H*)-ona que posteriormente pode ciclizar na posição 3 ou na posição α (sistema vinílico) originando uma quinolona fundida com uma benzazepina ou uma 2-indolilquinolona, respetivamente. Outro dos objetivos prende-se com a *N*-derivatização destes compostos, antes ou após a ciclização de forma a introduzir cadeias alquílicas no átomo de nitrogénio do núcleo da benzazepina ou no núcleo indol, com vista à obtenção de diferentes derivados com potencial atividade biológica. Como objetivo mais específico temos a descrição da síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona, um composto usado como precursor em diversos estudos de reatividade nomeadamente em reações de halogenação, de aminação intramolecular via reação de Buchwald-Hartwig, ou reação de Ullmann e de acilação. A 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona foi obtida por redução da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona.

No final deste trabalho conseguiu-se sintetizar uma biblioteca de novos derivados de quinolonas (**ver anexo 1**), para posteriores estudos de atividade biológica. Tendo em conta a estrutura destes compostos espera-se que possam apresentar atividade antibacteriana, anticancerígena ou atividade ao nível do sistema nervoso central. Todos os compostos obtidos nas sínteses efetuadas foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e por espectrometria de massa. A caracterização estrutural por

RMN foi conseguida através da atribuição das ressonâncias de próton e de carbono-13 com recurso a técnicas de RMN bidimensionais (HSQC e HMBC).

2. Síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona

O primeiro objetivo deste trabalho prende-se com a síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) uma vez que este composto irá funcionar como precursor em diversos estudos de reatividade e consequente formação de novos compostos heterocíclicos. Desta forma, sintetizou-se primeiramente a (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**257**) a partir da reação de *N*-metilação e ciclização *in situ* da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) que por sua vez, foi sintetizada através da reação de condensação da 2'-aminoacetofenona (**95**) com o ácido 2-nitrocínâmico (**255**) (**Esquema 55**).

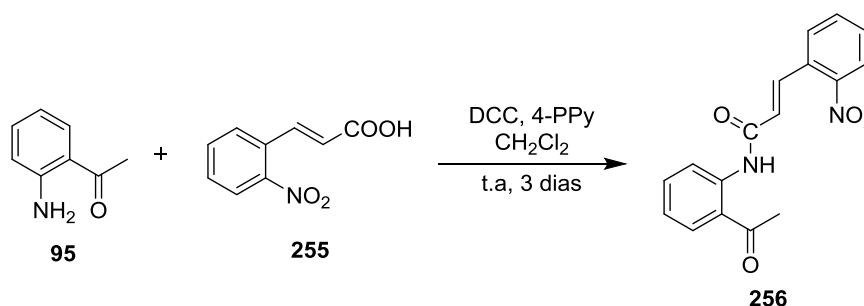


Esquema 55: Rota genérica de síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**).

2.1. Síntese da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida

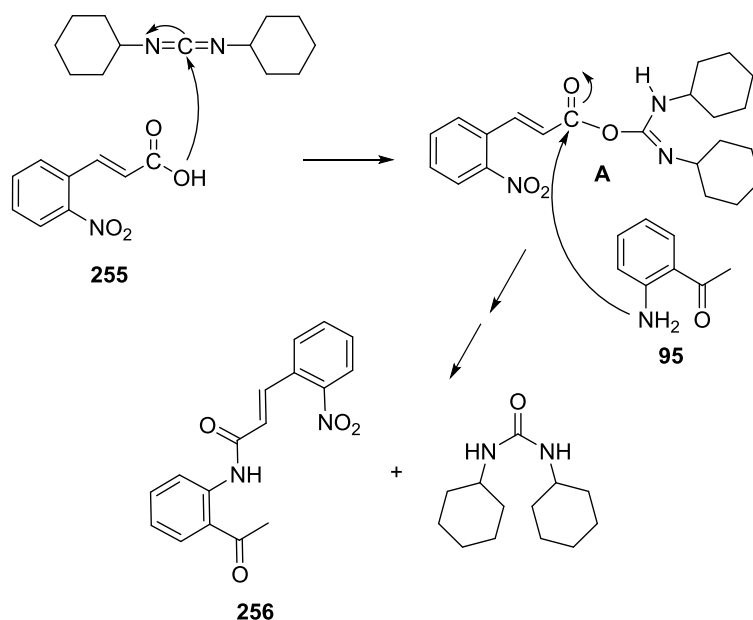
A preparação da acrilamida (**256**) fez-se pelo método de acilação de aminoacetofenonas.²² Mais especificamente, este método consiste na reação de condensação da 2'-aminoacetofenona (**95**) com o ácido 2-nitrocínâmico (**255**) na presença de 1,2 equiv de *N,N*-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) e uma quantidade catalítica (0,2

equiv) de 4-pirrolidinopiridina (4-PPy) em diclorometano à temperatura ambiente durante 3 dias (**Esquema 56**).



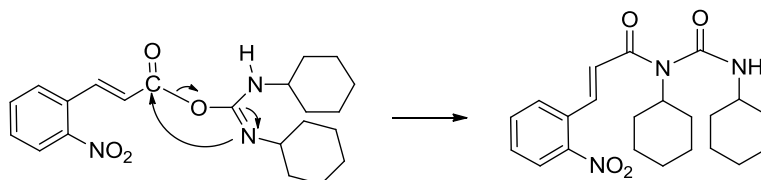
Esquema 56: Síntese da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) a partir da reação de condensação da 2'-aminoacetofenona (**95**) com o ácido 2-nitrocínâmico (**255**).

O mecanismo da reação de cinamoilação da 2'-aminoacetofenona (**95**) na presença de DCC envolve a formação de um intermediário, a *O*-acilureia (**A**), que vai facilitar o ataque do grupo amina da 2'-aminoacetofenona (**95**) ao grupo carbonilo do ácido (**255**). No final da reação obtém-se o produto pretendido (**256**) e a diciclo-hexilureia que nas condições reacionais utilizadas precipita, permitindo a sua remoção quase completa por filtração (**Esquema 57**).



Esquema 57: Mecanismo proposto para a reação de condensação da 2'-aminoacetofenona (**95**) com o ácido 2-nitrocínâmico (**255**).

Esta via mecanística tem a desvantagem de poder formar produtos secundários devido ao rearranjo da *O*-acilureia na *N*-acilureia (**Esquema 58**). Este tipo de reações laterais inviabiliza a participação do ácido cinâmico na reação, uma vez que a *N*-acilureia é um composto estável e torna, por vezes, necessária a adição de maior quantidade de ácido cinâmico.



Esquema 58: Rearranjo da *O*-acilureia na *N*-acilureia.

Com este método de síntese, a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) foi obtida com um rendimento de 48%, no entanto, recuperou-se ainda 16% de 2'-aminoacetofenona (**95**).

Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto resultante da reação concluiu-se que, efetivamente é o composto pretendido, a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) (**Figura 31**). Destacam-se como sinais característicos deste composto, o singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo acetilo a δ 2,71 ppm e o sinal em forma de singuleto largo a δ 12,2 ppm correspondente à ressonância do próton NH. O elevado desvio químico do próton da amida permite constatar que este próton estabelece uma ligação de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo devido ao arranjo espacial que o composto sofre. Os sinais correspondentes aos prótons vinílicos H- α e H- β , a δ 6,56 e 8,18 ppm, respetivamente, e com uma constante de acoplamento de $^3J_{\text{H-}\alpha,\text{H-}\beta} \approx 15,0$ Hz confirmam a configuração *trans* da acrilamida (**256**). O próton H- β surge mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo.

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C da acrilamida (**256**) (**Figura 32**) identificam-se os sinais que confirmam a estrutura, nomeadamente o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo do acetilo a δ 28,6 ppm e os sinais devidos à ressonância dos carbonos do grupo vinilo, C- α e C- β , a δ 127,2 e 137,5 ppm, respetivamente. Além destes, observa-se ainda o sinal devido à ressonância do C-2'' a δ 148,3 ppm uma vez que este carbono aromático se encontra mais desprotegido por estar diretamente ligado ao grupo

nitro e os sinais devidos aos dois grupos carbonilo presentes na estrutura a δ 163,7 ppm (C=O da amida) e a δ 203,2 ppm (C=O do acetilo).

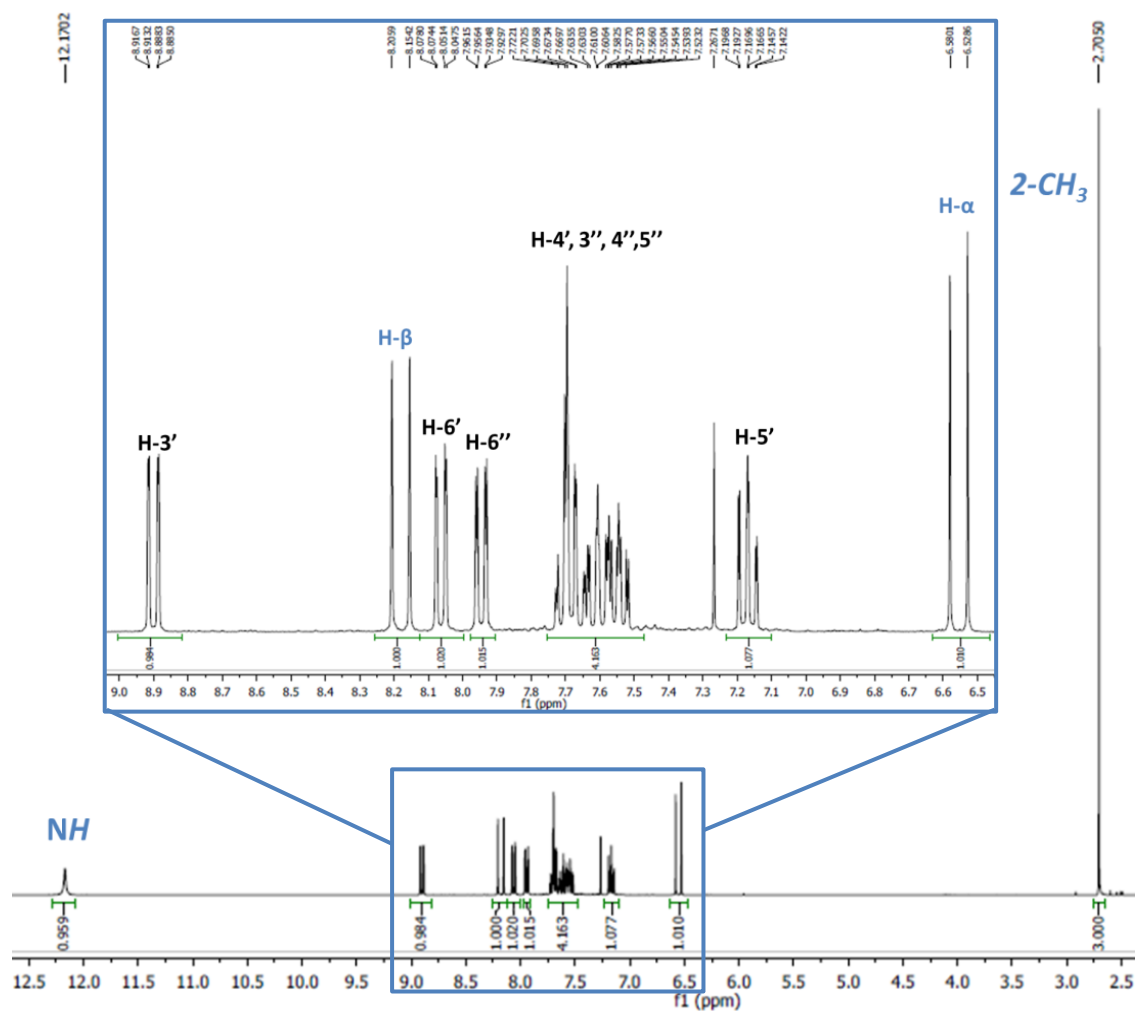


Figura 31: Espetro de RMN de ^1H da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) (300,13 MHz; CDCl_3).

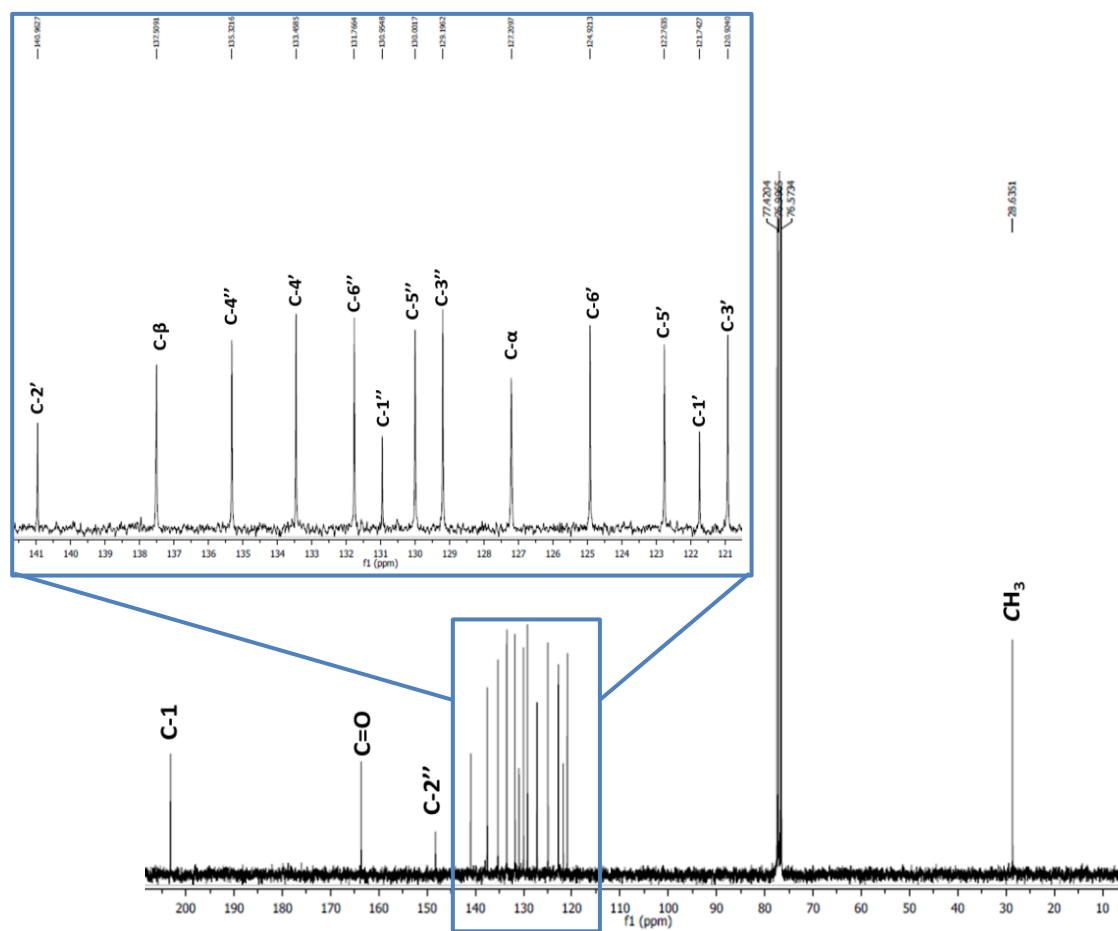
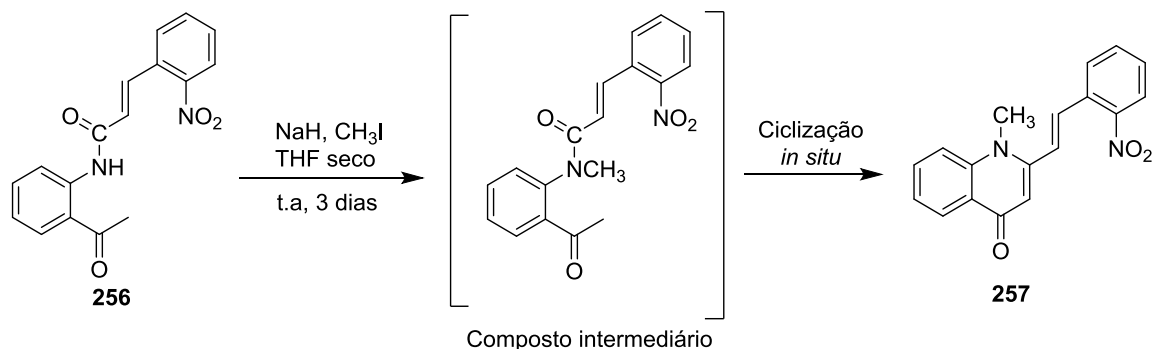


Figura 32: Espetro de RMN de ^{13}C da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) (75,47 MHz; CDCl_3).

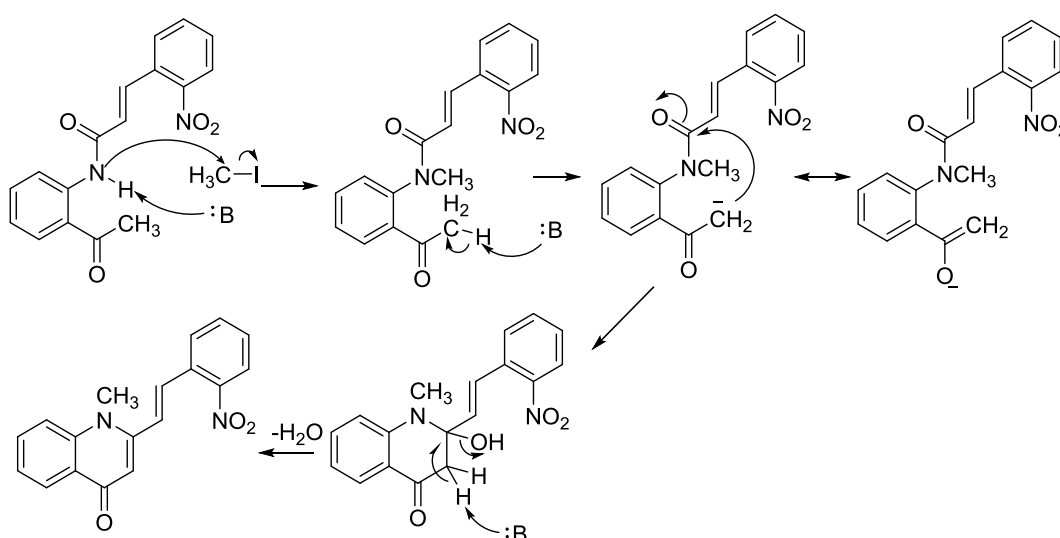
2.2. Síntese da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona a partir da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida

Um método já descrito na literatura,²² que envolve uma reação de *N*-metilação da acrilamida de partida seguida de ciclização *in situ*, foi seguidamente aplicado para a síntese da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**). A uma solução de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) em THF seco foram adicionados 1,5 equiv de NaH. Após 30 minutos de reação à temperatura ambiente foram adicionados 1,5 equiv de CH_3I e manteve-se a mistura reacional a agitar durante 3 dias obtendo-se assim a quinolin-4(1*H*)-ona pretendida (**257**) com um rendimento de 94% (**Esquema 59**).



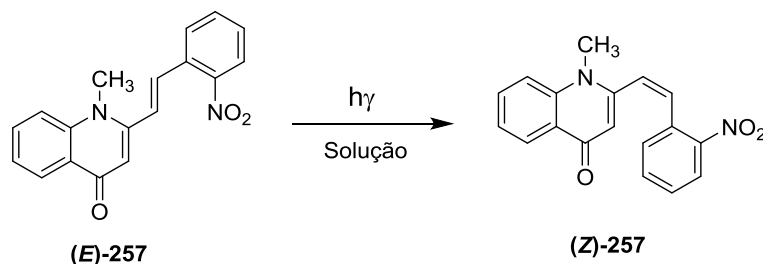
Esquema 59: Síntese da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) através da *N*-metilação seguida de ciclização *in situ* da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**).

O mecanismo da reação de *N*-metilação seguida de ciclização *in situ* da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) proposto para a preparação da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) é o seguinte (**Esquema 60**):



Esquema 60: Mecanismo proposto para a reação de *N*-metilação seguida de ciclização *in situ* da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**).

É importante referir que durante a síntese da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) foi necessário proteger da luz a mistura reacional, afim de prevenir a isomerização deste composto, ou seja a formação do derivado (*Z*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**Esquema 61**).



Esquema 61: Isomerização da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona na correspondente (*Z*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona.

Analisando o espectro de RMN de ^1H da quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) (**Figura 33**), observam-se os sinais característicos deste composto tais como, o singuleto a δ 3,87 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo da posição 1 e o singuleto a δ 6,35 ppm devido à ressonância do próton H-3. Observa-se ainda o sinal devido à ressonância do próton H-5 que surge sob a forma de um duplo duplete, sendo o mais desprotegido (δ 8,20 ppm), devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetores do grupo carbonilo. O sinal devido à ressonância dos prótons H- α e H- β surge como um sistema AB e a constante de acoplamento entre os prótons $^3J_{\text{H-}\alpha,\text{H-}\beta} \approx 16,0$ Hz indica que este sistema vinílico apresenta uma configuração *trans*. Os prótons H-3' e H-5' surgem desprotegidos (a δ 8,10 ppm e 7,83 ppm, respectivamente) devido ao efeito desprotetor que o grupo nitro tem preferencialmente nas posições *orto* e *para*.

No espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) (**Figuras 35**) observam-se os sinais característicos deste composto, nomeadamente: i) o sinal a δ 35,9 ppm devido à ressonância do carbono do grupo metilo da posição 1; ii) o sinal a δ 108,4 ppm devido à ressonância do carbono C-3 e o sinal a δ 176,0 ppm devido à ressonância do carbono do grupo carbonilo (C-4). Os carbonos quaternários C-2, C-4a, C-8a, C-1' e C-2' foram assinalados a δ 151,4; 126,4; 141,5; 130,8 e 148,0 ppm, respectivamente, recorrendo às conetividades observadas no espectro de HMBC (H- β →C-2; H-5,7→C-8a; H-6,3→C-4a; H- α →C-1'; H-4',6'→C-2') (**Figura 34**).

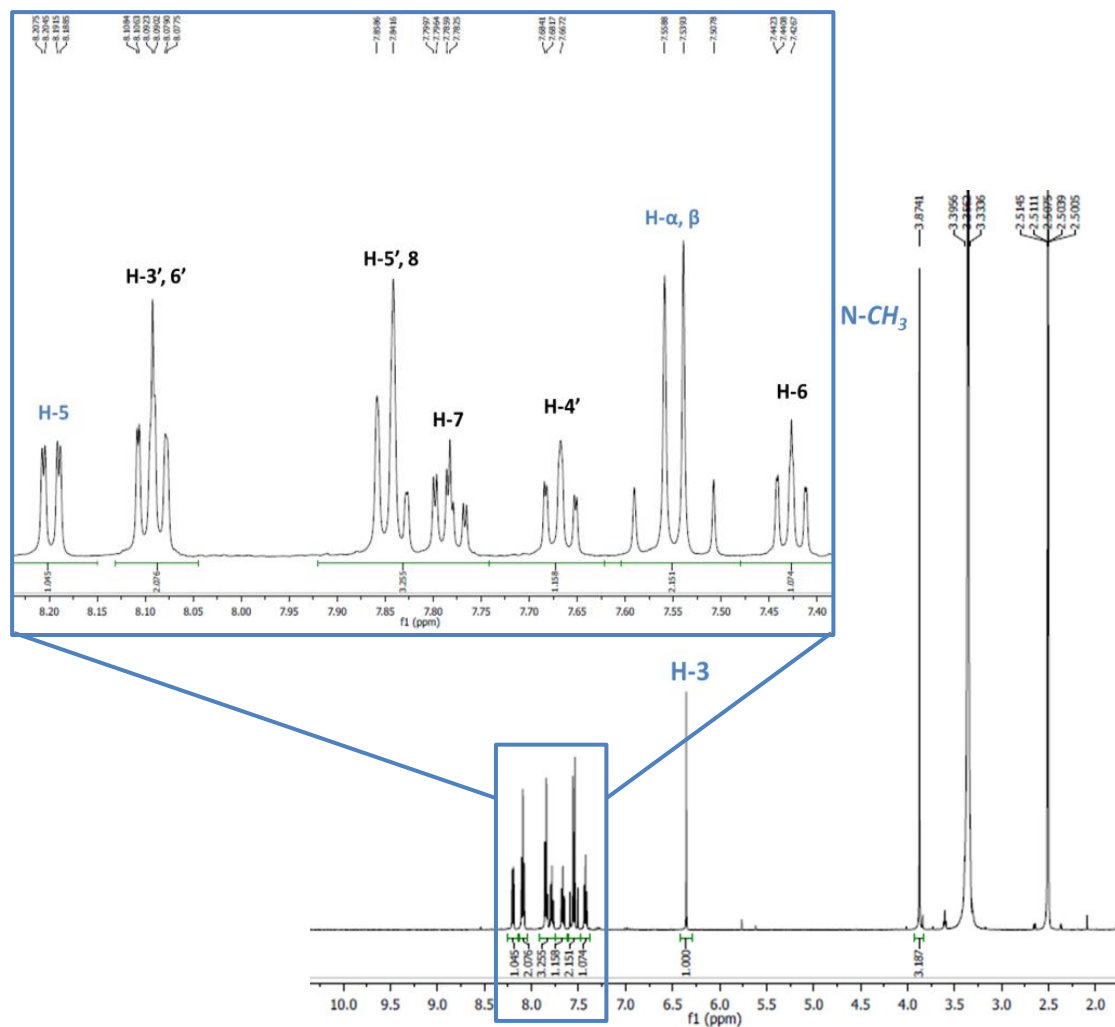


Figura 33: Espetro de RMN de ^1H da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) (500,13 MHz; DMSO-d_6).

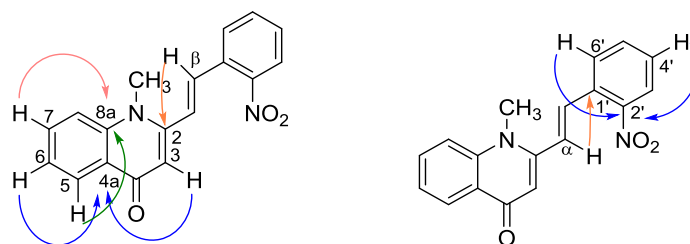


Figura 34: Conetividades observadas no espetro de HMBC da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**).

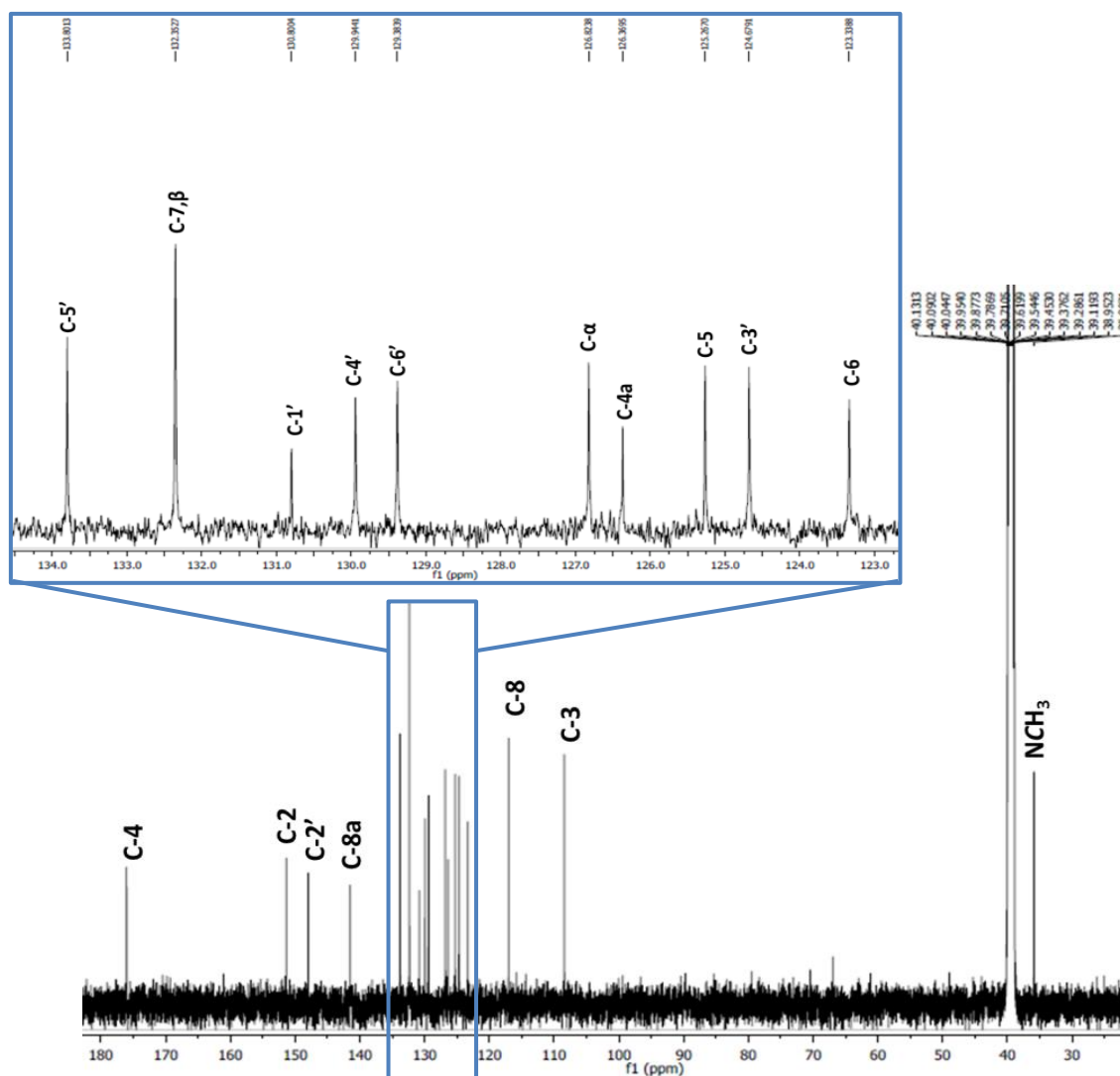
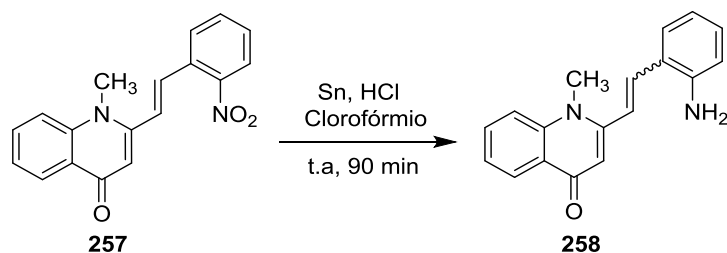


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) (125,77 MHz; DMSO- d_6).

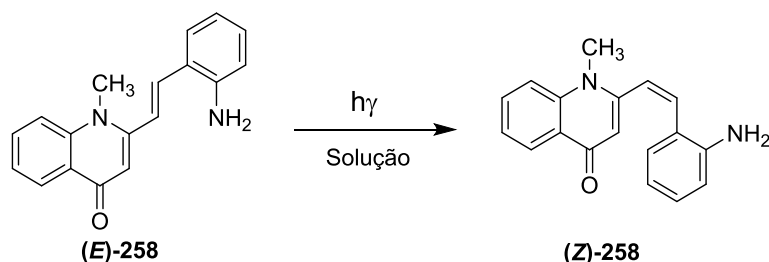
2.3. Síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona

A (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) foi convertida na correspondente 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) através da redução com estanho (100 equiv) em clorofórmio na presença de ácido clorídrico, à temperatura ambiente com forte agitação, com um rendimento de 87% (**Esquema 62**).



Esquema 62: Síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) através da redução com estanho em meio ácido da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**).

Tal como na síntese da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) é importante que durante a síntese da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) a mistura reacional seja protegida da luz, afim de prevenir a isomerização deste composto, ou seja a formação do derivado (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**Esquema 63**).



Esquema 63: Isomerização da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona na correspondente (*Z*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona.

No entanto, analisando o espectro de RMN de ^1H do composto resultante da reação de redução, concluiu-se, através da constante de acoplamento entre os prótons H- α e H- β , $^3J_{\text{H-}\alpha, \text{H-}\beta} \approx 12,0$ Hz, que o sistema vinílico apresenta uma configuração *cis*. Efetivamente o composto sintetizado é a (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) e confirmou-se que o grupo nitro foi reduzido ao grupo amina. Esta confirmação é dada não só pelo facto de se observar no espetro o sinal devido à ressonância dos prótons do grupo amina (NH_2) a δ 5,29 ppm sob a forma de singuleto largo, mas também pelo desvio químico do próton H-3'. Este próton surge desprotegido na (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**), encontrando-se a um maior valor de desvio químico (δ 8,10 ppm) do que na (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona

(**258**) (δ 6,68 ppm), devido ao efeito desprotetor que o grupo nitro tem preferencialmente nas posições *orto* e *para*. Outros sinais característicos do composto (**Z-258**) são: os singletos a δ 3,77 ppm e a δ 5,85 ppm devidos à ressonância dos prótons do grupo *N*-metilo e do próton H-3, respectivamente. Observa-se, ainda, o sinal devido à ressonância de H- β (δ 6,96 ppm), que surge sob a forma de duplete a um desvio químico maior do que o sinal devido à ressonância de H- α (δ 6,63 ppm), também este um duplete, encontrando-se H- β mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo. O sinal correspondente à ressonância do próton H-5 (δ 8,12 ppm), em forma de duplo duplete, é o que surge a maior valor de desvio químico, pois este próton encontra-se muito desprotegido devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetores do grupo carbonilo (**Figura 36**). O espectro de RMN de ^{13}C da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) apresenta como sinais característicos: i) o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH₃) a δ 35,8 ppm que comprova que o composto é *N*-metilado; ii) o sinal devido à ressonância de C-3 a δ 109,8 ppm e iii) o sinal devido à ressonância de C-4, que é o que surge a maior desvio químico (δ 175,6 ppm). Observam-se ainda os sinais devidos aos carbonos quaternários C-4a, C-8a, C-2, C-2' e o C-1' a δ 126,2; 141,1; 151,8; 147,0 e 119,3 ppm, respectivamente (**Figura 37**).

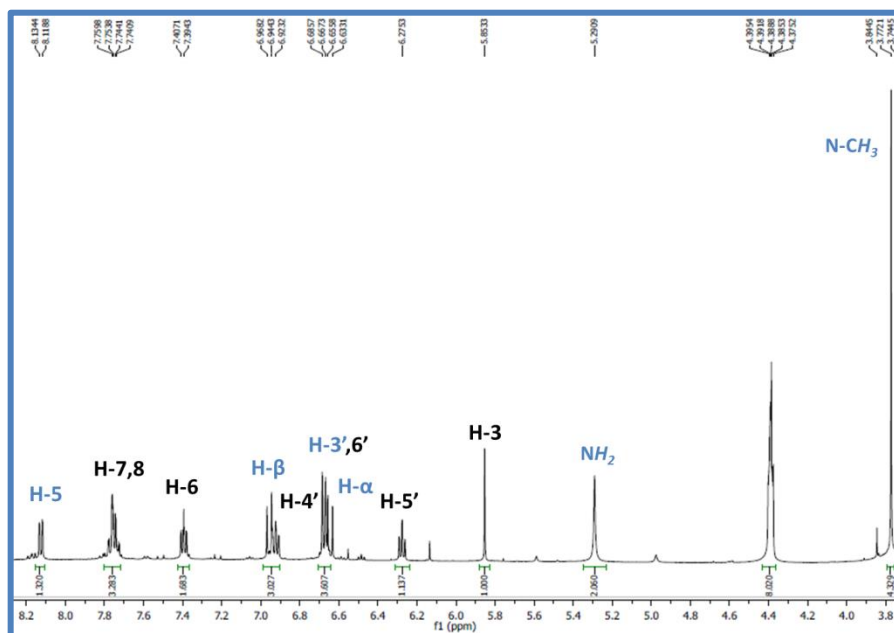


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) (500,13 MHz; DMSO- d_6).

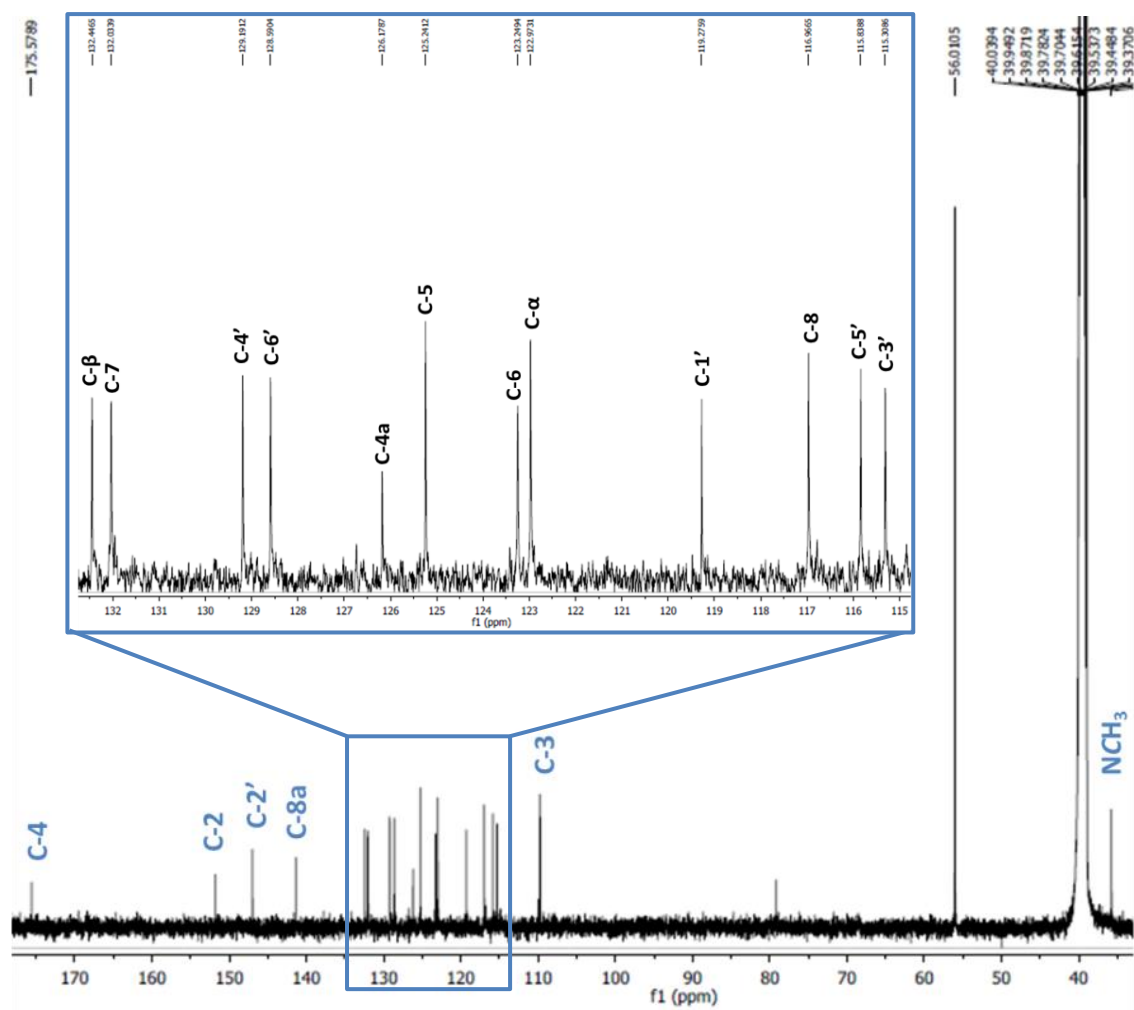


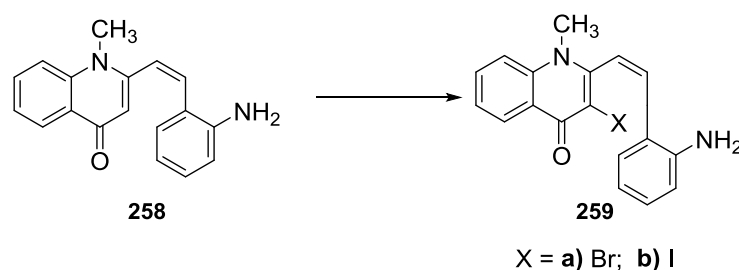
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) (125,77 MHz; DMSO- d_6).

3. Estudos de reatividade da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona

3.1. Reações de Halogenação

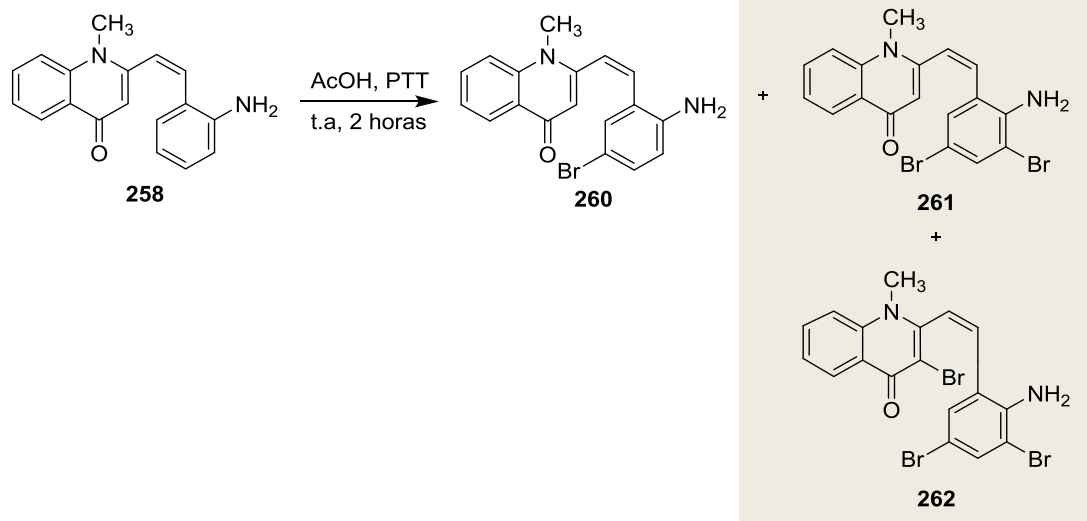
3.1.1. Síntese de (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1H)-onas a partir da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona

Nesta parte do trabalho, o primeiro objetivo foi a síntese das (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1H)-onas (**259a**) e (**259b**) através da bromação e iodação da posição C-3 da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) (Esquema 64).



Esquema 64: Síntese das (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1H)-onas (**259a**) e (**259b**) via halogenação da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**).

Na tentativa de obter a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**) fez-se reagir a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) com 1 equiv de brometo de trimetilfenilamónio (PTT) em ácido acético (AcOH), deixando a mistura reacional a agitar durante 2 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio. Após este período, terminou-se a reação e purificou-se a mistura reacional verificando-se após a análise dos espectros de RMN de ^1H que, possivelmente, se estava na presença duma mistura de 4-quinolonas bromadas em diferentes posições (Esquema 65). No entanto, só foi possível caracterizar inequivocamente a (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**260**), tendo este derivado sido obtido com um rendimento de 12,5%, uma vez que os outros compostos (**261** e **262**) indicados no Esquema 65 estão presentes em quantidades vestigiais. O facto da halogenação ocorrer preferencialmente nas posições *orto* e *para* do anel aromático que tem como substituinte o grupo amina, e só depois na posição C-3 do núcleo quinolin-4(1H)-ona pode ser explicado pelo facto do anel aromático estar mais ativado devido à presença do grupo NH_2 .



Esquema 65: Tentativa de síntese da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**) via bromação da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**).

Analisando o espectro de RMN de ^1H da quinolin-4(1H)-ona (**260**) (**Figura 38**), observa-se um sinal na forma de singuleto a δ 5,86 ppm correspondente à ressonância do próton H-3, o que significa que não houve bromação na posição 3 da quinolin-4(1H)-ona (**258**). No entanto o sinal correspondente à ressonância do próton H-5' da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) não existe no espectro de RMN de ^1H do composto (**260**), o que significa que este próton foi substituído por um átomo de bromo. Este facto é ainda comprovado pelo sinal correspondente à ressonância do próton H-3', em forma de duplete (δ 6,64 ppm) uma vez que acopla com o próton H-4', pelo sinal correspondente à ressonância do próton H-4', em forma de duplo duplete (δ 7,06 ppm) uma vez que acopla com H-3' a curta distância e com o H-6' a longa distância e o sinal correspondente à ressonância de H-6', em forma de duplete (δ 6,77 ppm) com uma constante de acoplamento J 2,3 Hz uma vez que acopla com H-4' a longa distância. Outro aspeto importante a realçar é que a constante de acoplamento entre os prótons H- α e H- β , $^3J_{\text{H-}\alpha, \text{H-}\beta} \approx 12,0$ Hz indica, efetivamente, que este sistema vinílico apresenta uma configuração *cis*.

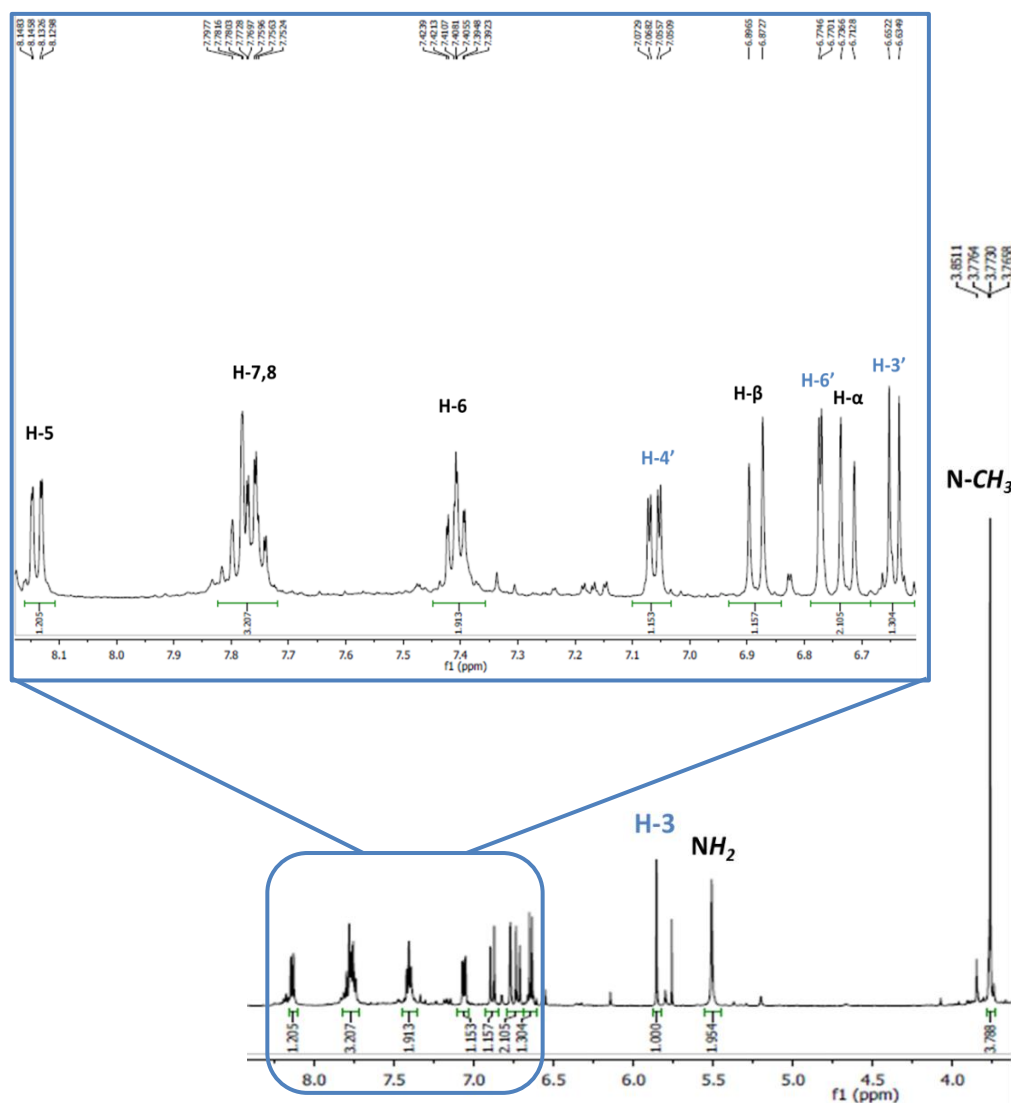
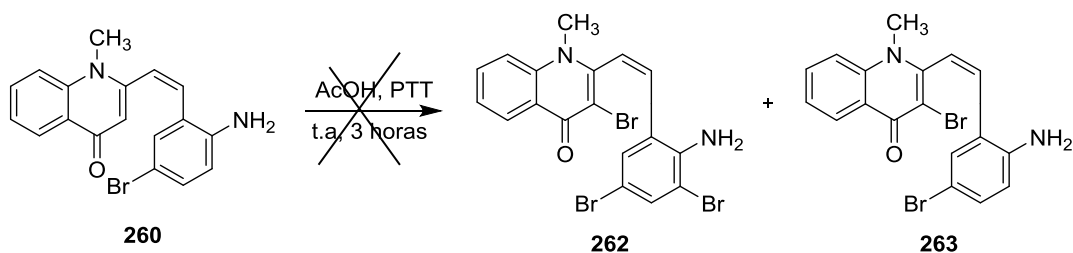


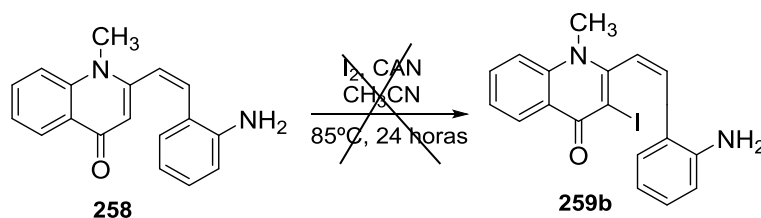
Figura 38: Espetro de RMN de ^1H da (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**260**) (500,13 MHz; DMSO-d_6).

Devido ao resultado da reação anterior e na tentativa de obter a 4-quinolona bromada na posição C-3, ou seja, a (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**263**), ou mesmo a (Z)-2-[2-(2-amino-3,5-dibromofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**262**), fez-se reagir a (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**260**) com 2 equiv de PTT em AcOH, deixando a mistura reacional a agitar durante 3 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio (**Esquema 66**). No entanto, após a análise dos espectros de RMN de ^1H verificou-se que não se conseguiu através deste método e nestas condições obter os compostos pretendidos.



Esquema 66: Tentativa de síntese da (Z)-2-[2-(2-amino-3,5-dibromofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**262**) ou da (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**263**) por bromação da (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**260**).

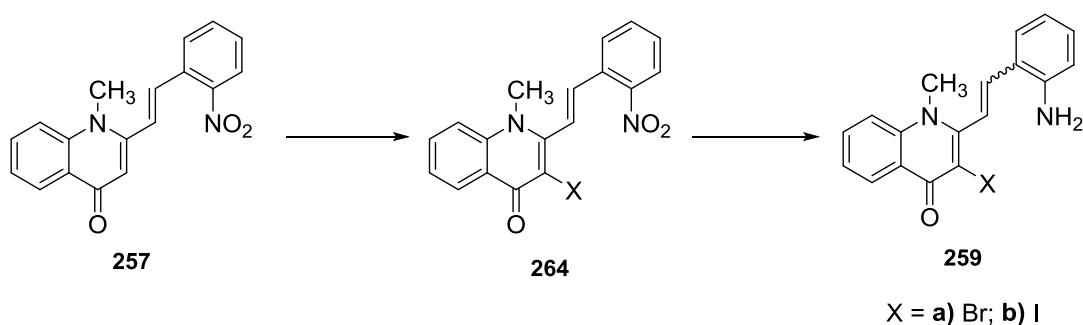
Uma vez que a bromação na posição C-3 não funcionou, o passo seguinte foi investigar se seria possível a 3-iodação da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**). Deste modo, com o objetivo de sintetizar a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259b**) fez-se reagir a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) com 1,1 equiv de I_2 e 0,1 equiv de nitrato de cério e amônio (CAN) em acetonitrilo a uma temperatura de 85°C. Numa primeira tentativa a reação demorou 3 horas e após a análise dos espectros de RMN de 1H verificou-se que se obteve uma mistura de compostos, o composto não halogenado e o composto halogenado na posição *para* do anel aromático ligado ao grupo vinilo. Além disso, essa análise permitiu verificar que o composto tinha configuração *cis* uma vez que a constante de acoplamento entre os prótons H- α e H- β era $^3J_{H-\alpha, H-\beta} \approx 12,0$ Hz. Numa segunda tentativa de otimização deste processo e aumentando o tempo de reação para 24 horas, verificou-se que não foi possível sintetizar o composto pretendido nem caracterizar os produtos da reação (**Esquema 67**).



Esquema 67: Tentativa de síntese da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259b**) por iodação da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**).

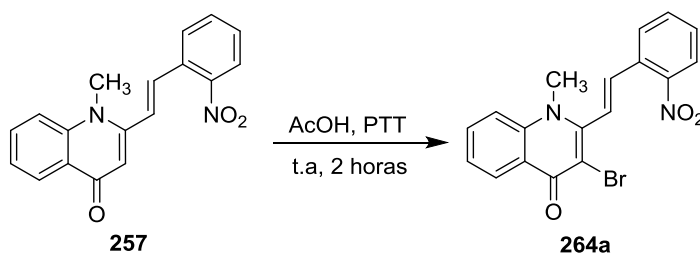
3.1.2. Síntese das (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1H)-onas a partir da (E)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona

Uma vez que não foi possível obter os compostos pretendidos nem bons resultados, aquando da halogenação da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) adoptou-se uma nova estratégia de síntese que tem como base a halogenação da (E)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**257**) seguida da redução do grupo nitro a grupo amina de forma a obter as 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1H)-onas (**259**) pretendidas (**Esquema 68**).



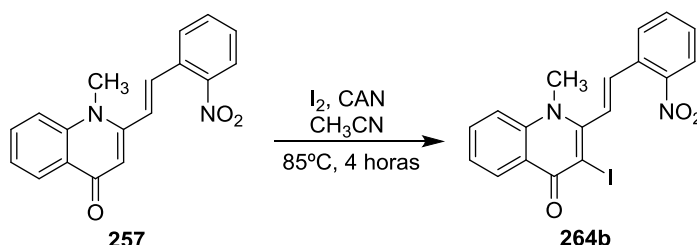
Esquema 68: Rota de síntese das 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1H)-onas (**259a**) e (**259b**) a partir da (E)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**257**).

A (E)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**264a**) foi obtida fazendo reagir a (E)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**257**) com 1 equiv de PTT em AcOH, deixando a mistura reacional a agitar durante 2 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio. Após este tempo, terminou-se a reação e obteve-se o composto pretendido com um rendimento de 98% (**Esquema 69**).



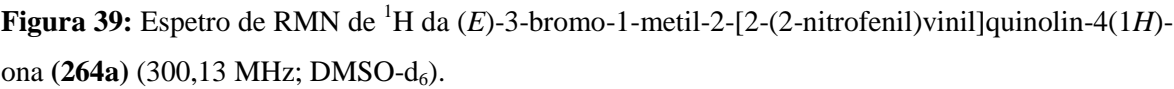
Esquema 69: Síntese da (E)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**264a**) a partir da (E)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**257**).

A (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264b**) foi sintetizada fazendo reagir a (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) com 1,1 equiv de I₂ e 0,1 equiv de CAN em acetonitrilo. A reação decorreu à temperatura de 85°C durante 4 horas, obtendo-se o composto pretendido (**264b**) com um rendimento de 71% (**Esquema 70**).



Esquema 70: Síntese da (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264b**) a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**).

Analisando os espectros de RMN de ¹H dos compostos (**264a**) e (**264b**) (**Figuras 39 e 40**) verifica-se que, em ambos os compostos o próton H-5 surge sob a forma de um duplo duplete, sendo o mais desprotegido (δ 8,27 ppm e 8,25 ppm, respetivamente), devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetores do grupo carbonilo. A constante de acoplamento entre os prótons H- α e H- β , $^3J_{H-\alpha, H-\beta} \approx 16,0$ Hz indica que este sistema vinílico apresenta uma configuração *trans*. Comparando o espectro de RMN de ¹H da quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) com os espectros dos compostos (**264a**) e (**264b**) verifica-se que o sinal na forma de singuleto a δ 6,35 ppm correspondente à ressonância do próton H-3 da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) não existe nos espectros de RMN de ¹H dos derivados **264a** e **264b**, o que significa que esse próton, foi efectivamente substituído pelo átomo de halogénio. Deste modo, confirma-se que os compostos obtidos nas sínteses anteriormente apresentadas são a (*E*)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264a**), e a (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264b**).



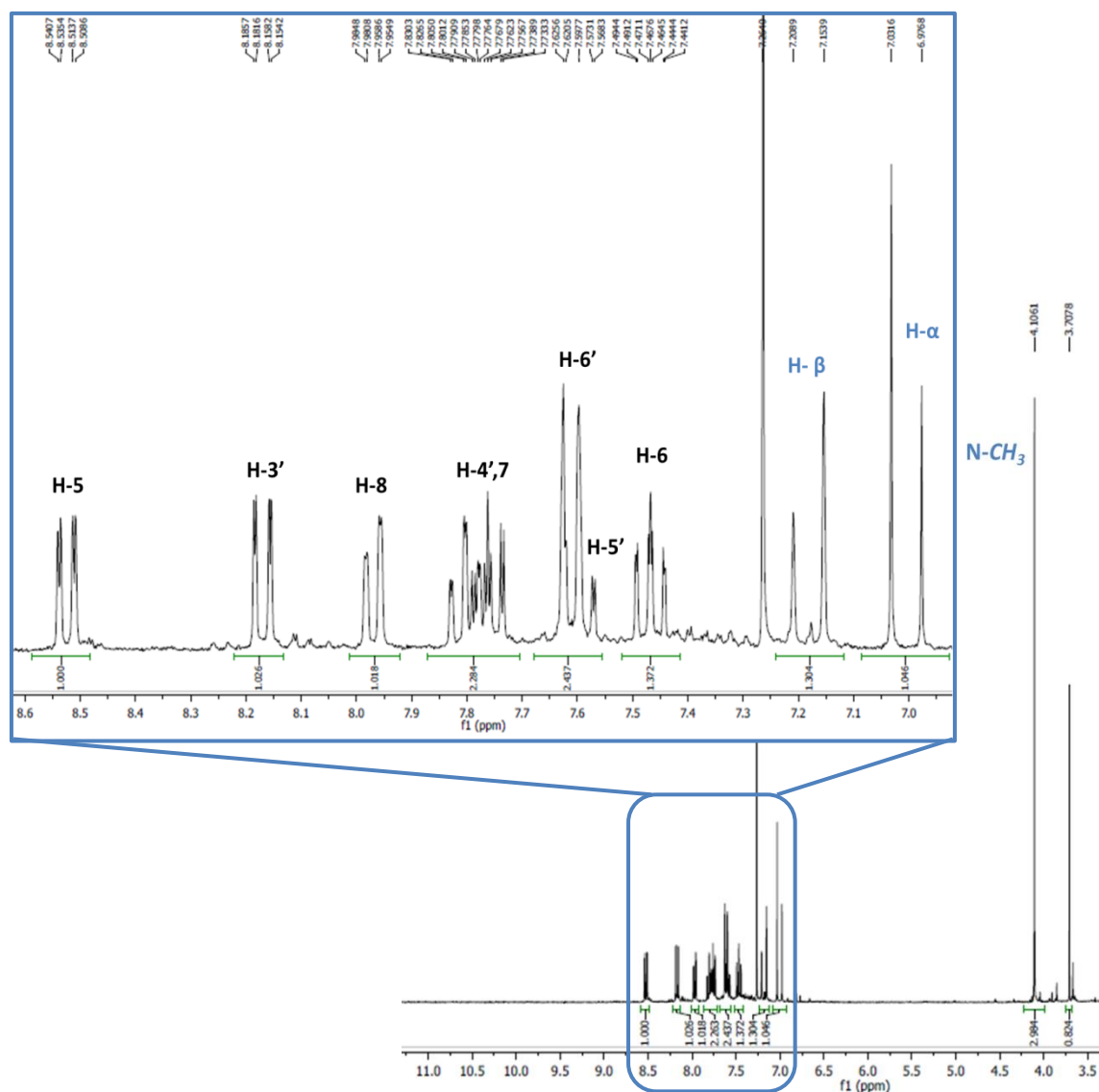
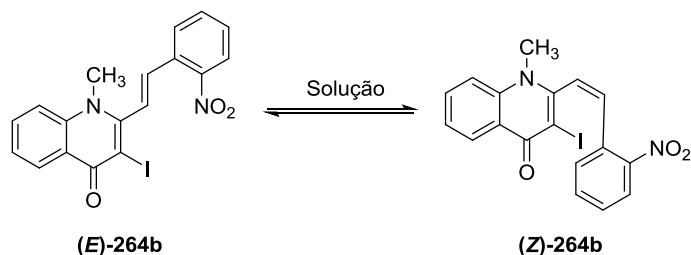


Figura 40: Espetro de RMN de ¹H da (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264b**) (300,13 MHz; CDCl₃).

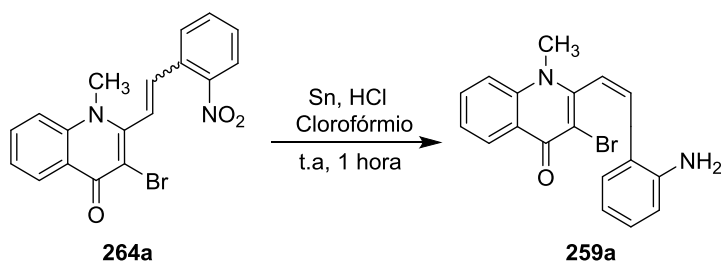
As (*E*)-3-halo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-onas (**264a**) e (**264b**) isomerizam em solução passando da configuração *trans* (*E*) para a configuração *cis* (*Z*). Por RMN de ¹H é possível seguir a isomerização destes compostos ao longo do tempo. No caso da (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264b**), em clorofórmio deuterado, a isomerização *trans*→*cis* não foi completa. Após 13 dias existe uma mistura dos derivados *trans* (*E*) e *cis* (*Z*) aproximadamente na mesma proporção (**Esquema 71**).



Esquema 71: Isomerização parcial da (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**E-264b**) na correspondente (*Z*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**Z-264b**).

No que respeita à (*E*)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264a**), verifica-se que ao fim de 26 dias em solução os sinais devidos às ressonâncias dos prótons do sistema vinílico H- α e H- β aparecem a desvios químicos diferentes e apresentam uma constante de acoplamento $^3J_{\text{H-}\alpha, \text{H-}\beta} \approx 12$ Hz o que indica uma configuração *cis*. Pode-se, desta forma, concluir que o composto se interconverteu praticamente por completo na forma *cis* (*Z*), após este período de tempo.

Com o objetivo de sintetizar a 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) utilizou-se o método de redução da 3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264a**) com estanho (100 equiv) em clorofórmio na presença de ácido clorídrico. A reação decorreu durante 1 hora e conseguiu-se obter a amina pretendida (**259a**) com um rendimento de 90% (**Esquema 72**).



Esquema 72: Síntese da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) a partir da 3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264a**).

Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto resultante da reação de redução anteriormente apresentada, conclui-se que efetivamente o composto é o pretendido, a 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) (**Figura 41**), uma vez que se confirma que o grupo nitro foi reduzido ao grupo amina devido à existência no espectro do sinal correspondente à ressonância dos prótons do grupo amina a δ 5,41 ppm sob a forma de singuleto largo. Esta confirmação é dada, também, pelo desvio químico do próton H-3' uma vez que este surge desprotegido na (*E*)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264a**), encontrando-se a um maior valor de desvio químico (δ 8,12 ppm) do que na (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) (δ 6,67 ppm) devido ao efeito desprotetor que o grupo nitro tem preferencialmente nas posições *orto* e *para*. Outros sinais característicos do composto obtido são o sinal devido à ressonância de H- β (δ 7,06 ppm) que surge sob a forma de duplete a um desvio químico maior que o sinal de H- α (δ 6,55 ppm), também este um duplete, encontrando-se H- β mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo. A constante de acoplamento $^3J_{\text{H-}\alpha, \text{H-}\beta} \approx 12$ Hz indica uma configuração *cis* do sistema vinílico do composto (**259a**). O sinal correspondente à ressonância do próton H-5, em forma de duplete, é o que surge a maior valor de desvio químico, pois este próton encontra-se muito desprotegido (δ 8,25 ppm) devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo.

O espectro de RMN de ^{13}C da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) (**Figura 42**), apresenta como sinais característicos: i) o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH₃) a δ 37,2 ppm que comprova que o composto é *N*-metilado; ii) o sinal devido à ressonância de C-3 a δ 106,9 ppm e iii) o sinal devido à ressonância de C-4, que é o que surge a maior desvio químico (δ 170,4 ppm). Observam-se ainda os sinais devidos aos carbonos quaternários C-4a, C-8a, C-2, C-2' e o C-1' a δ 124,1; 140,4; 150,3; 146,9 e 119,2 ppm, respetivamente.

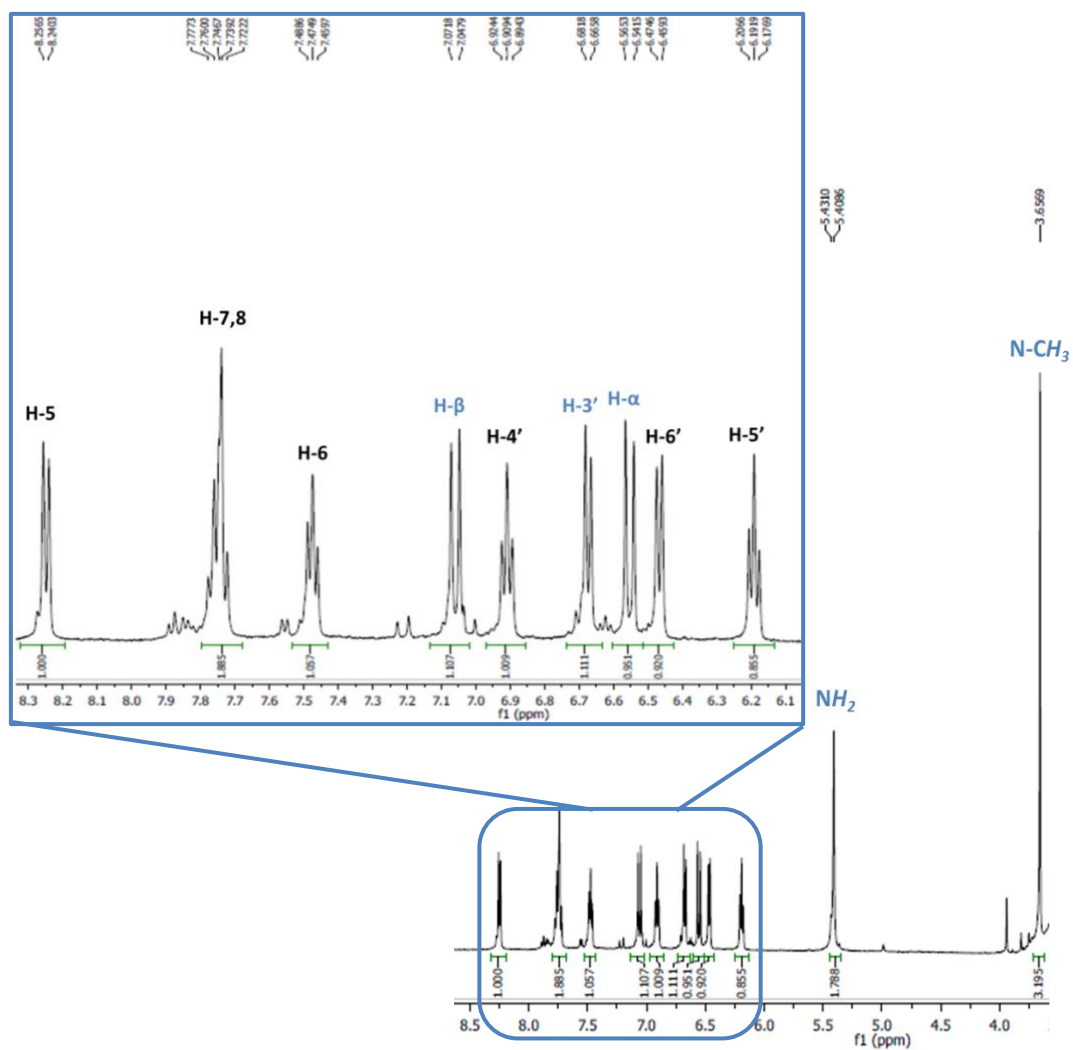


Figura 41: Espetro de RMN de ^1H da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**) (500,13 MHz; DMSO-d_6).

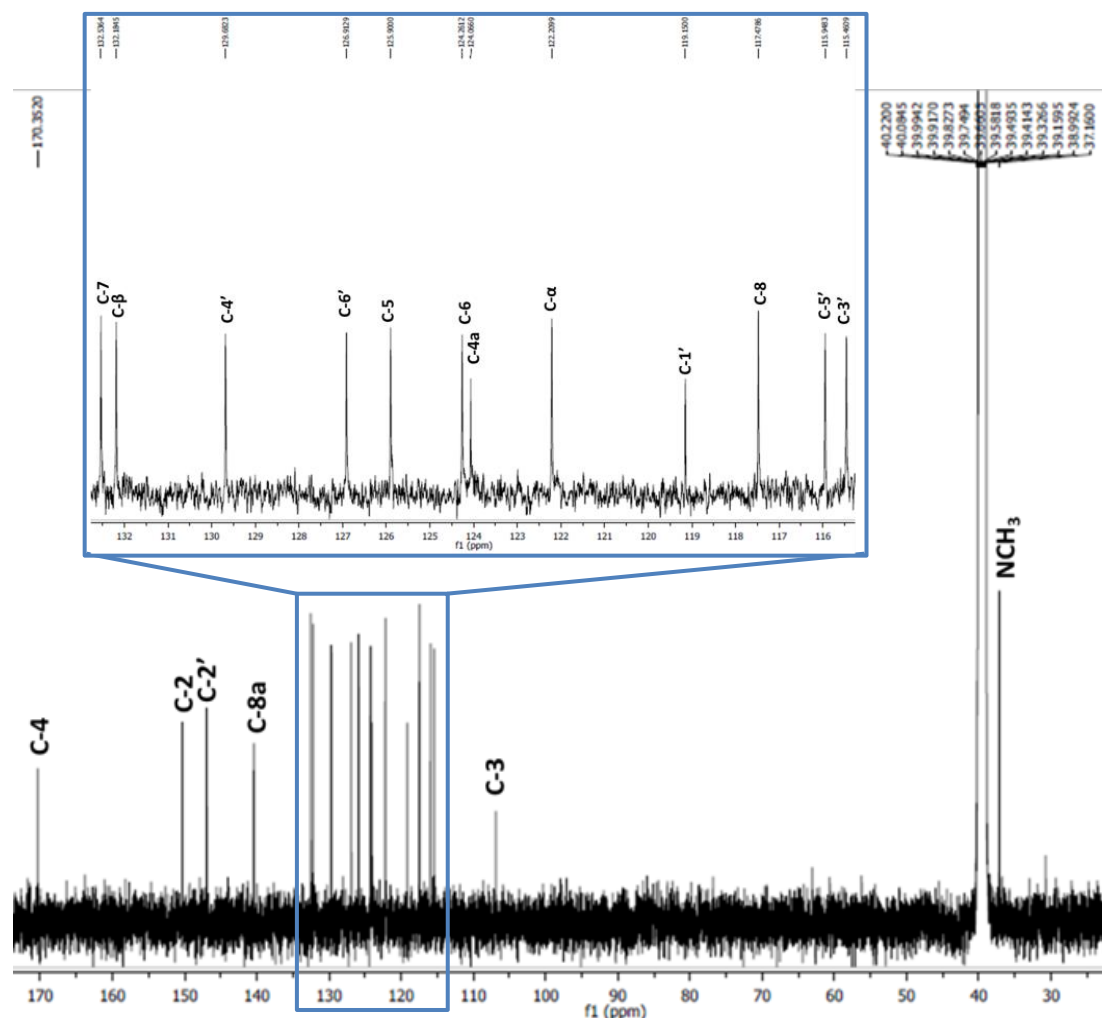
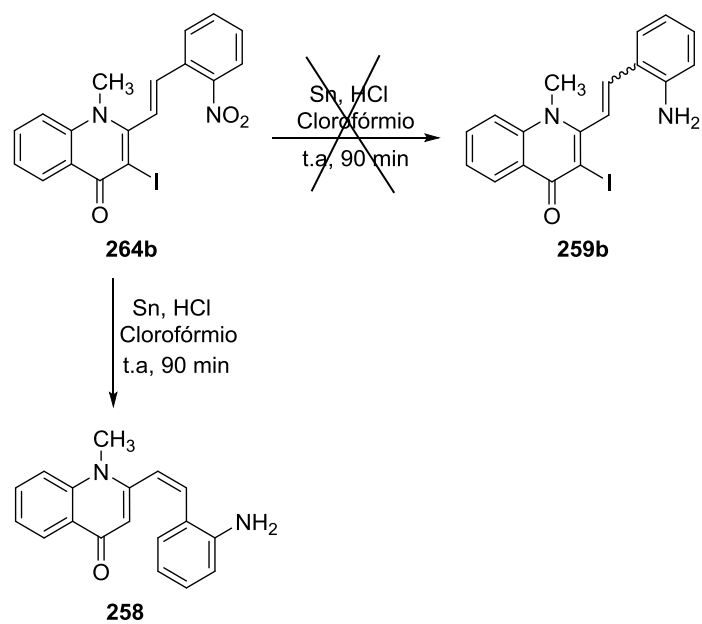


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) (125,77 MHz; DMSO-d_6).

Na tentativa de transformar a (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264b**) na correspondente 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259b**) efetuou-se também a redução com estanho, nas condições já descritas anteriormente. A reação ocorreu à temperatura ambiente com forte agitação durante 90 minutos. Nestas condições reacionais verificou-se através a análise do espectro de RMN de ^1H que houve a redução do grupo nitro a amina, no entanto ocorreu também a desalogenação completa do reagente de partida (**Esquema 73**). Pela análise do espectro de massa de ESI^+ confirmou-se que o composto obtido não foi a 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259b**), que deveria apresentar um ião a m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, mas sim a 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) que apresenta um ião a m/z 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (**Figura 43**).



Esquema 73: Obtenção da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) na redução da (E)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**264b**).

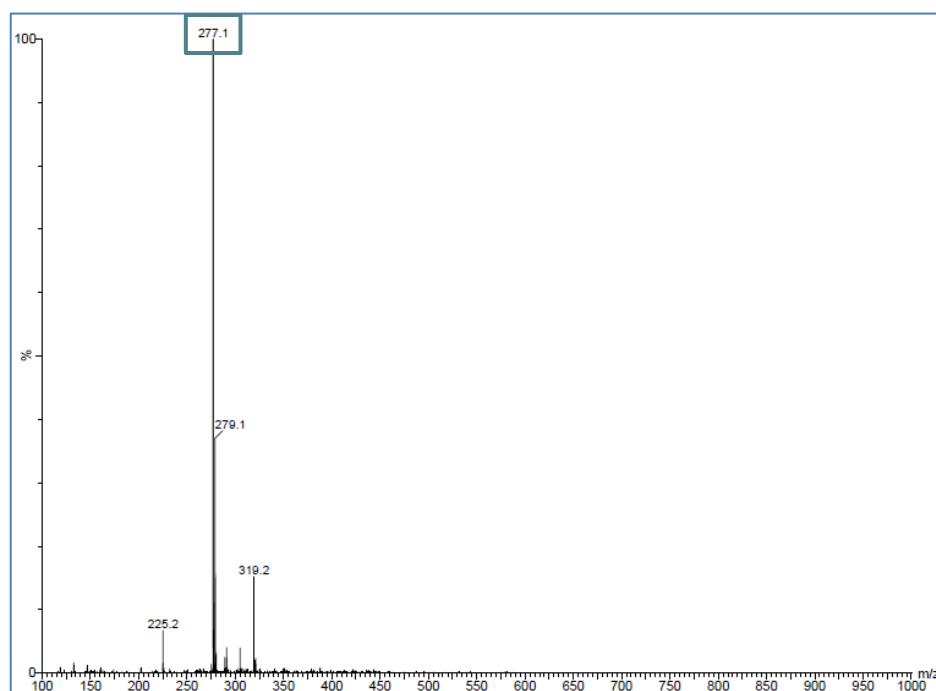
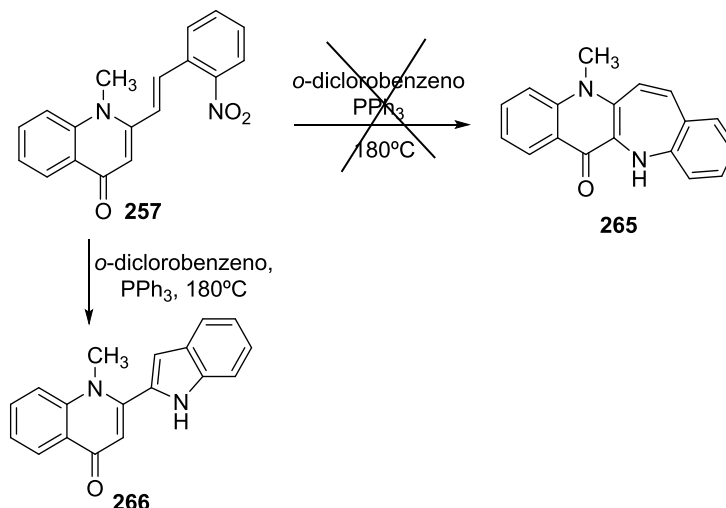


Figura 43: Espectro de massa da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**).

3.2. Reações de ciclização intramolecular

3.2.1. A partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona

Na tentativa de sintetizar a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) utilizou-se o método da redução *in situ* e posterior ciclização intramolecular a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**). Assim, a uma solução da quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) em *o*-diclorobenzeno, adicionaram-se 2 equiv de trifetilfosfina (PPh₃). A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 180°C com agitação durante 20 horas. Após este período terminou-se a reação e purificou-se a mistura reacional por cromatografia em coluna usando diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente, tendo-se isolado um novo composto e recuperado algum reagente de partida. Após a análise do espectro de RMN de ¹H verificou-se que não foi obtido o composto pretendido (**265**) mas sim a quinolin-4(1*H*)-ona substituída na posição 2 com o núcleo indol, a 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) com um rendimento de 16%. Deste modo, pode-se concluir que a ciclização intramolecular envolveu a posição H-α do sistema vinílico e não ocorreu na posição 3 da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) como se esperaria (**Esquema 74**).



Esquema 74: Tentativa de síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) via redução *in situ* e posterior ciclização intramolecular.

O rendimento obtido na síntese da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) é baixo mas, de acordo com a literatura, a síntese de indóis nestas condições a partir de *o*-nitroestirenos β-substituídos, particularmente os que têm na posição β um grupo cetona,

ocorre geralmente com baixos rendimentos e comparáveis ao rendimento obtido neste trabalho.¹⁶⁴

No espectro abaixo apresentado (**Figura 44**), o sinal na forma de singuleto largo a δ 12,0 ppm corresponde à ressonância do próton do grupo NH do anel do indol. Este aspeto e a ausência dos sinais devidos à ressonância de H- α e H- β confirmam a formação da 2-(1H-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**266**). Esta confirmação é dada, também, pelos sinais devidos aos prótons H-3' e H-3 que aparecem na forma de singuletos a δ 6,83 ppm e δ 7,71 ppm, respetivamente. Verifica-se também a existência de quatro sinais na forma de tripletos correspondentes às ressonâncias dos prótons H-6, H-7, H-5' e H-6' e quatro sinais na forma de dupletos correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5, H-8 e H-4' e H-7'. O sinal devido à ressonância do próton H-5, em forma de duplete, é o que surge a maior valor de desvio químico (δ 7,90 ppm), pois este próton encontra-se muito desprotegido devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo.

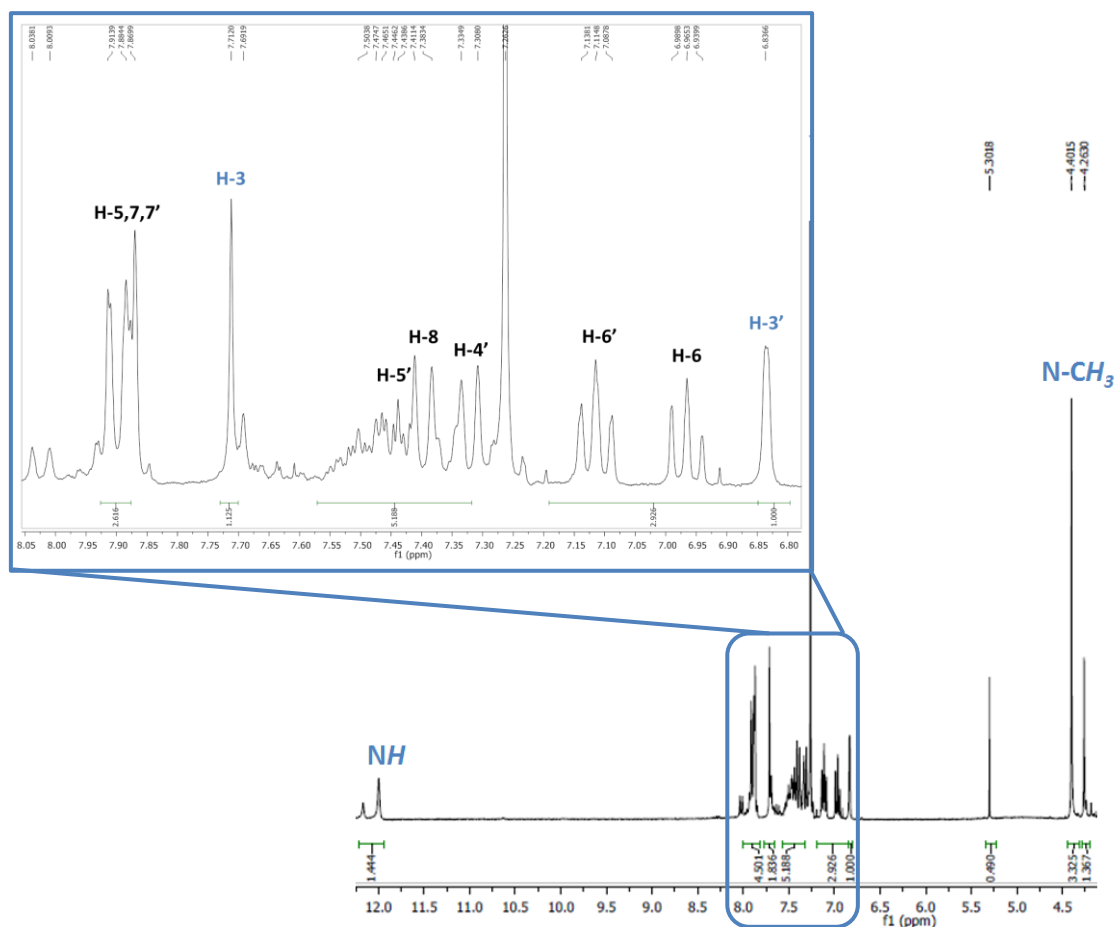


Figura 44: Espectro de RMN de ^1H da 2-(1H-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**266**) (500,13 MHz; CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) (**Figura 45**), apresenta como sinais característicos: i) o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH_3) a δ 41,4 ppm que comprova que o composto é *N*-metilado; ii) o sinal devido à ressonância de C-3 a δ 108,1 ppm, iii) o sinal correspondente à ressonância de C-3' a δ 110,0 ppm e iv) o sinal devido à ressonância de C-4, que é o que surge a maior desvio químico (δ 168,5 ppm). Observam-se ainda os sinais devidos aos carbonos quaternários C-7a' e C-2 a δ 138,5 e 151,6 ppm, respetivamente.

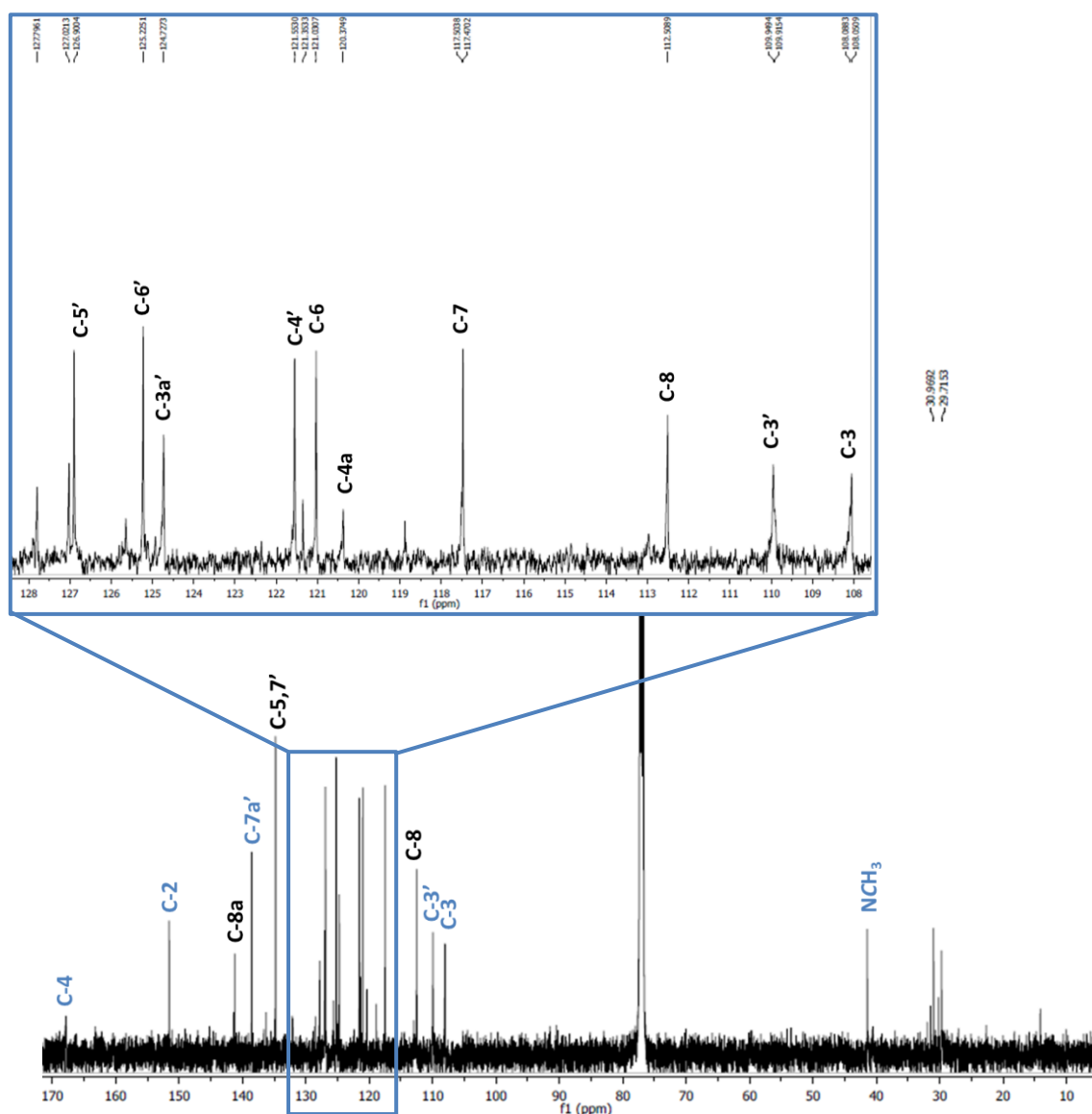
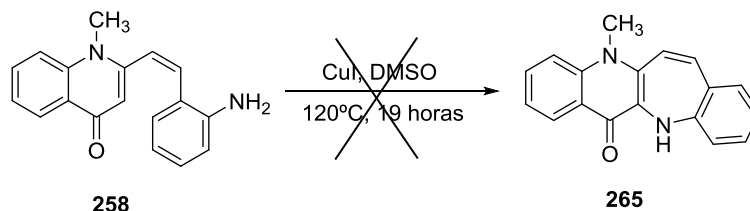


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) (125,77 MHz; CDCl_3).

3.2.2. A partir da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona

Como não foi possível obter a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) adotou-se um novo método de ciclização intramolecular na tentativa de obter o composto pretendido, mas agora partindo da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**). Desta forma, fez-se reagir a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) com 1 equiv de iodeto de cobre(I) em dimetilsulfóxido (DMSO) deixando a mistura reacional a agitar durante 19 horas à temperatura de 120°C. Da análise dos espectros de RMN de ¹H verificou-se que não se conseguiu, também, através deste método e nestas condições obter o composto pretendido (**265**) uma vez que se observou uma mistura complexa de compostos, cuja estrutura não foi possível de identificar (**Esquema 75**).



Esquema 75: Tentativa de síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) a partir da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**258**) via ciclização intramolecular.

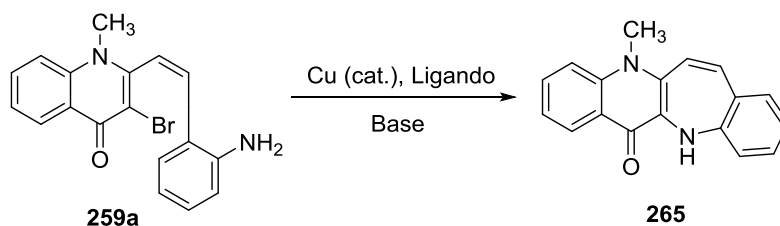
3.3. Reações *N*-arilação intramolecular

As reações de *N*-arilação mediadas por cobre ou paládio são importantes ferramentas na síntese de produtos biologicamente ativos. Devido à importância generalizada da formação de ligações *N*-arilo, muitos métodos de síntese têm sido estudados ao longo dos anos. O passo mais importante na síntese das 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-onas (**265**) poderá envolver uma reação de *N*-arilação intramolecular. Foram utilizados, por isso, dois métodos distintos para efetuar esta reação. Num deles, a reação é catalisada por paládio(II), reação de Buchwald-Hartwig,^{165,166} e no outro método a reação é catalisada por cobre(I), reação de Ullmann.¹⁶⁷

3.3.1. Reações de Ullmann

O acoplamento de Ullmann entre haletos de arilo e nucleófilos é uma metodologia utilizada desde o início do século XX para a formação de ligações C-N e C-O usando cobre como agente catalítico. Os trabalhos pioneiros de Ullmann e Goldberg estão na base das reações de acoplamento catalisadas por cobre que são usadas atualmente.¹⁶⁸ Ullmann reportou a reação entre dois iodetos de arilo que foram acoplados na presença de 1 equiv de Cu para formar um biarilo. Mais tarde Ullmann e Goldberg descobriram que o cobre poderia ser usado para a formação de ligações C-N e C-O para além de ligações C-C. No entanto as condições reacionais requeridas eram em geral adversas, envolvendo temperaturas muito elevadas ($> 200\text{ }^{\circ}\text{C}$), quantidades estequiométricas de cobre, sendo tolerados apenas alguns grupos funcionais nestas condições reacionais, o que limitava bastante a aplicação desta reação. Hoje em dia a reação é muito utilizada, graças ao desenvolvimento de novos catalisadores de cobre, ligandos e condições reacionais mais suaves, que envolvem temperaturas mais baixas, quantidades catalíticas de catalisador sendo tolerados diversos grupos funcionais.¹⁶⁸

A *N*-arilação intramolecular via reação de Ullmann catalisada por cobre(I) foi testada nas condições experimentais indicadas na **Tabela 1**, na tentativa de sintetizar a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) a partir da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) (**Esquema 76**).



Esquema 76: Síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) através da reação de aminação intramolecular de Ullmann da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**).

Inicialmente efetuou-se a síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) partindo da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) em etilenoglicol (que funciona como solvente e como ligando) tendo sido adicionados a essa solução 2 equiv de carbonato de cézio (Cs_2CO_3) e uma quantidade

catalítica (0,10 equiv) de CuI.¹⁶⁸ A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 100°C, com agitação durante 3 dias e sob a atmosfera de nitrogénio. Após este período terminou-se a reação e purificou-se a mistura reacional por cromatografia em camada fina preparativa usando diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente, tendo-se isolado o composto pretendido (**265**) com um rendimento de 23% (**Tabela 1, entrada 1**).

Como o rendimento da reação anterior foi baixo e com o propósito de obter melhores rendimentos e processos otimizados para este tipo de reações fizeram-se duas outras tentativas de síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) utilizando como catalisador o CuI, que são apresentadas na **Tabela 1** nas **entradas 2 e 3**. No entanto, não foi possível obter o composto pretendido através deste método em nenhuma dessas condições experimentais.

Entrada	Cat./Ligando (equiv)	Base (equiv)	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (horas)	η (%)
1	CuI (0,10)	Cs ₂ CO ₃ (2)	Etilenoglicol (2)	100	72	23
2	CuI (0,10) DMEDA (0,10)	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO (2)	80	72	----
3	CuI (0,05) TBAB (0,05)	NaOH (2)	Tolueno (5)	100	48	----

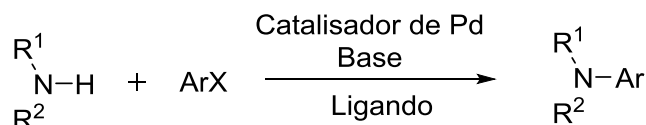
Tabela 1: Diferentes condições experimentais para a reação de aminação intramolecular de Ullmann da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**).

3.3.2. Reações de Buchwald-Hartwig

Em 1990, Stephen L. Buchwald e John F. Hartwig desenvolveram novas reações catalisadas por paládio(0) onde as aminas funcionavam como nucleófilos na presença de diferentes bases de forma a sintetizar amidas substituídas. Estas reações de aminação catalisadas por paládio ficaram assim denominadas como reações de aminação de Buchwald-Hartwig (**Esquema 77**).^{165,166}

A aminação de haletos de arilo catalisada por paládio tornou-se um importante método de síntese de arilaminas encontradas em diversos produtos com atividade farmacológica, em materiais com importantes propriedades eletrónicas e em ligandos de metais de

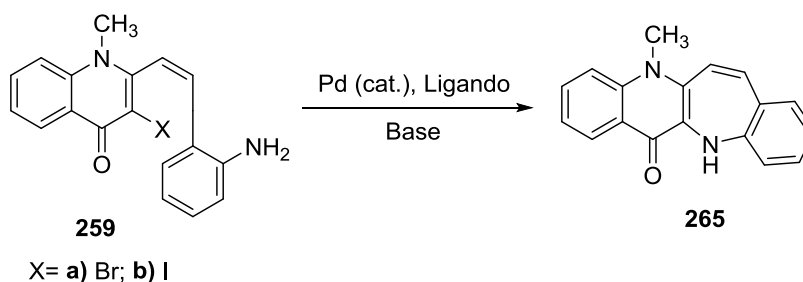
transição.¹⁶⁹ O acoplamento C-N é substancialmente afetado por diversas variáveis, nomeadamente o tipo de catalisador, o ligando, a base, o solvente, a temperatura e a ordem de adição dos vários reagentes. Por este motivo é extremamente importante otimizar as condições reacionais, no sentido de encontrar as condições ótimas para a formação do composto pretendido. Outro aspeto bastante importante a ter em conta é que a natureza do halogénio tem efeitos, também, neste tipo de reação (I>Br>Cl>F).



Esquema 77: Reação de aminação de Buchwald-Hartwig.

A literatura reporta que a combinação dos catalisadores de paládio, nomeadamente Pd₂(dba)₃ ou Pd(OAc)₂, com 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) como ligando é um excelente sistema para o acoplamento de aminas primárias com brometos de arilo, embora um protocolo geral tenha sido desenvolvido para o acoplamento cruzado catalisado por paládio de aminas primárias e secundárias com brometos de arilo usando *terc*-butóxido de sódio (*t*-BuONa). No entanto, esta base apresenta inconvenientes aquando da presença de grupos funcionais comuns, tais como, ésteres, aldeídos, nitrilos e grupos nitro. Por este motivo, também existem relatos na literatura da utilização como base do carbonato de cézio (Cs₂CO₃), do fosfato de potássio (K₃PO₄) ou do *terc*-butóxido de potássio (*t*-BuOK).¹⁶⁹

A *N*-arilação intramolecular via reação de Buchwald-Hartwig foi testada sob várias condições experimentais (**Tabela 2**) na tentativa de chegar às condições ideais de síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) a partir da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) e (**259b**) (**Esquema 78**).



Esquema 78: Síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) através da reação de aminação intramolecular de Buchwald-Hartwig a partir das (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-halo-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**259a**) e (**259b**).

Inicialmente, a uma solução de (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) em tolueno e água adicionaram-se 0,049 equiv de acetato de paládio(II) [Pd(OAc)₂], 0,079 equiv de BINAP e 2 equiv de fosfato de potássio (K₃PO₄) (**Tabela 2, entrada 1**). A mistura reacional foi mantida a uma temperatura de 130°C durante 24 horas com agitação constante e sob a atmosfera de nitrogénio. Após este período terminou-se a reação e purificou-se a mistura reacional por cromatografia em camada fina preparativa usando como eluente uma mistura de diclorometano/acetona (4,5:0,5), tendo-se isolado um composto cujo análise do espectro de RMN de ¹H não foi conclusiva não tendo sido possível confirmar a estrutura do composto isolado. Num outro ensaio, usando as mesmas condições reacionais e prolongando o tempo de reação para 48 horas também não foi possível isolar o composto pretendido (**Tabela 2, entrada 2**).

Seguidamente, foram testadas outras condições experimentais, modificando a base para *tert*-butoxido de potássio (*t*-BuOK), uma base mais forte, e o solvente para THF seco. A mistura reacional foi mantida a uma temperatura de 80°C durante 24 horas com agitação constante e sob atmosfera de nitrogénio. Após este período terminou-se a reação e purificou-se a mistura reacional por cromatografia em camada fina preparativa usando como eluente uma mistura de diclorometano/acetona (4,5:0,5), tendo-se isolado o composto pretendido (**265**) com um rendimento de 16% (**Tabela 2, entrada 3**). Um aspeto importante a ser realçado é que nesta reação verificou-se, por TLC, que passado 24 horas ainda estava presente material de partida e, por isso, de forma a tentar otimizar o processo, na reação seguinte decidiu-se aumentar não só o tempo de reação para 48 horas, mas também aumentar a quantidade de Pd(OAc)₂ e de BINAP para 0,07 equiv e 0,11

equiv, respetivamente. No entanto, não se conseguiu, nestas condições, obter o composto pretendido (**Tabela 2, entrada 4**). Seguidamente, perante os resultados anteriormente obtidos e verificando que o tempo de reação não teria influência no sucesso da mesma, decidiu-se usar outros solventes que permitissem efetuar a reação a temperaturas mais elevadas como o dioxano e a *N*-metilpirrolidin-2-ona (NMP) (**Tabela 2, entradas 5 e 6**), tendo-se obtido o composto pretendido com um rendimento de 24% quando se efetuou a reação a 160°C usando NMP (**Tabela 2, entrada 6**). Numa última tentativa para sintetizar a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) fez-se reagir a (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) em tolueno com 0,10 equiv de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0), 1,6 equiv de *tert*-butoxido de sódio (*t*-BuONa) e 1,6 equiv de carbonato de potássio (K₃PO₄). A mistura reacional foi mantida a uma temperatura de 100°C durante 43 horas com agitação constante e sob atmosfera de nitrogénio. Após este período terminou-se a reação e purificou-se a mistura reacional por cromatografia em camada fina preparativa usando como eluente uma mistura de acetato de etilo/hexano (3:2), no entanto não foi possível obter o composto pretendido (**Tabela 2, entrada 7**).

Entrada	Catalisador /Ligando (equiv)	Base (equiv)	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (horas)	η (%)
1	Pd(OAc) ₂ (0,049) BINAP (0,079)	K ₃ PO ₄ (2)	Tolueno (3) / água (0,5)	130	24	-----
2	Pd(OAc) ₂ (0,049) BINAP (0,079)	K ₃ PO ₄ (2)	Tolueno (9) / água (1,5)	130	48	-----
3	Pd(OAc) ₂ (0,049) BINAP (0,079)	<i>t</i> -BuOK (2)	THF seco (15)	80	24	16
4	Pd(OAc) ₂ (0,07) BINAP (0,11)	<i>t</i> -BuOK (2)	THF seco (15)	80	48	-----
5	Pd(OAc) ₂ (0,07) BINAP (0,11)	<i>t</i> -BuOK (2)	Dioxano (10)	100	28	-----

6	Pd(OAc) ₂ (0,07) BINAP (0,11)	<i>t</i> -BuOK (2)	NMP (5)	160	6	24
7	Pd(PPh ₃) ₄ (0) (0,10) <i>t</i> -BuONa (1,6)	K ₂ CO ₃ (1,6)	Tolueno (5)	100	43	-----

Tabela 2: Diferentes condições experimentais para a reação de aminação intramolecular de Buchwald-Hartwig a partir da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**).

Na análise do espectro de RMN de ¹H da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) (**Figura 46**), observa-se a ausência dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons do sistema vinílico H-α e H-β e o aparecimento de novos sinais devidos à ressonância dos prótons H-12 e H-13 que aparecem como dupletos a δ 7,86 ppm e a δ 8,64 ppm, respectivamente com uma constante de acoplamento de *J* 8,4 Hz. Outros sinais que corroboram a estrutura proposta para o composto (**265**) são: i) o singuleto a δ 3,04 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (NCH₃), ii) os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-10, H-7 e H-4 que surgem como dupletos a δ 6,88; 8,05 e 8,88 ppm, respectivamente e iii) os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-8, H-3, H-2 e H-9 que surgem como duplos dupletos de dupletos a δ 6,59; 7,47; 7,82 e 7,98 ppm, respectivamente. Por outro lado, no espectro de RMN de ¹³C (**Figura 47**), observa-se a ausência do sinal correspondente à ressonância do C-3 que se encontrava ligado ao halogênio no composto precursor (**259a**) o que evidência a ocorrência da ciclização envolvendo esta posição, e observam-se alguns sinais devidos à ressonância dos carbonos característicos deste composto, nomeadamente do carbono do grupo metilo (NCH₃) a δ 30,0 ppm e dos carbonos C-10, C-8, C-6a, C-12, C-13a, C-11a, C-5a, C-9, C-1, C-3, C-13, C-10a e C-4a a δ 112,5; 115,2; 116,0; 120,7; 126,3; 127,9; 128,5; 133,2; 135,1; 136,8; 141,7; 153,2 ppm, respectivamente. O assinalamento destes carbonos foi possível através da análise do espectro de HSQC que permitiu o assinalamento dos carbonos protonados e do espectro de HMBC que permitiu o assinalamento dos carbonos quaternários e confirmar alguns dos assinalamentos feitos no espectro de HSQC.

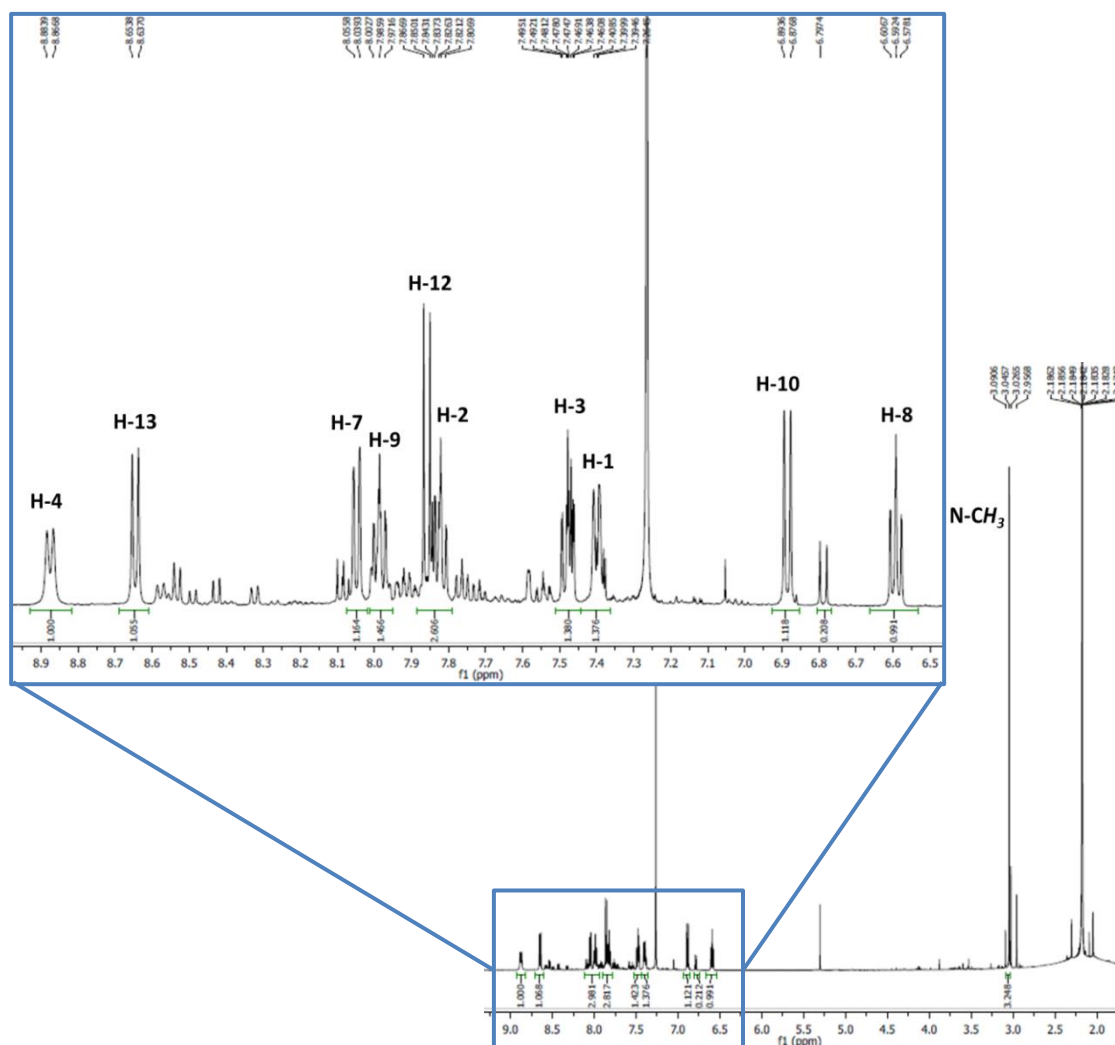


Figura 46: Espectro de RMN de ^1H da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) (300,13 MHz; CDCl_3).

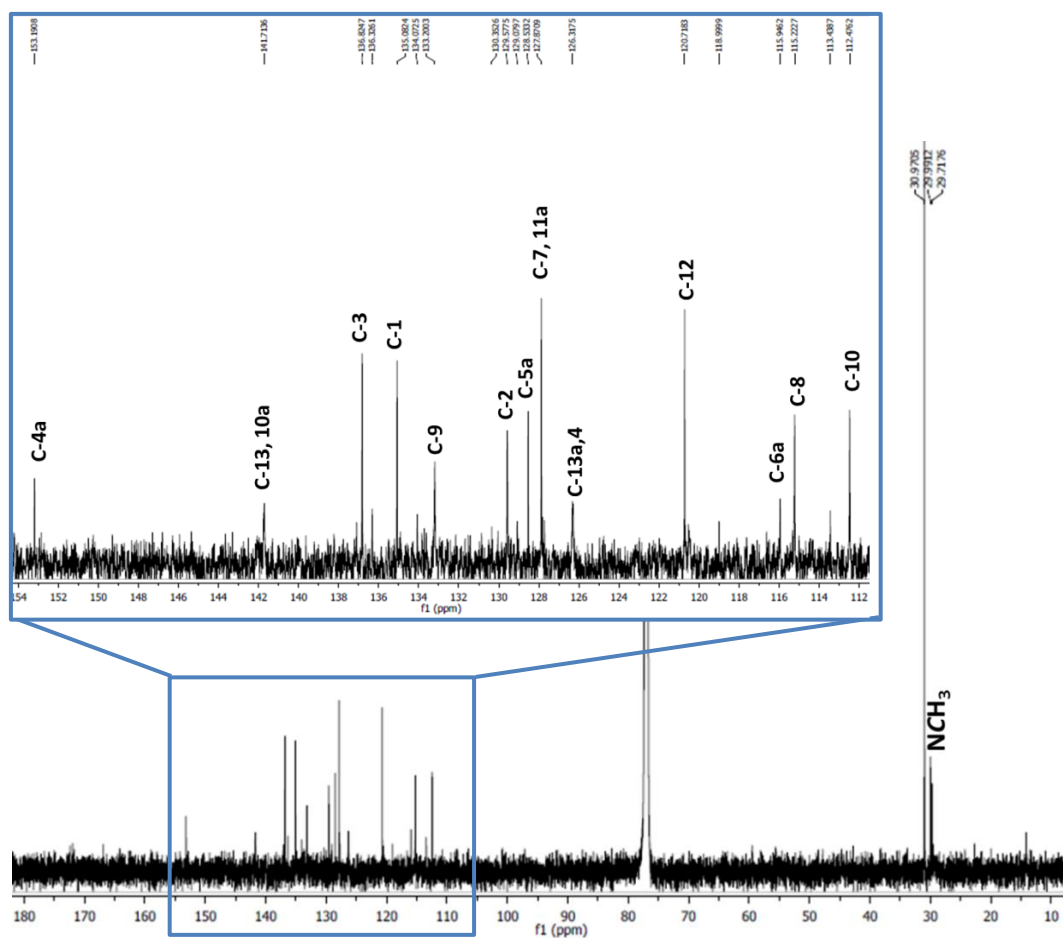


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) (125,77 MHz; CDCl_3).

No espectro de HMBC da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) foram observadas importantes correlações que corroboram a estrutura apresentada. Essas correlações estão representadas na **Figura 48** e indicadas nas expansões do espectro de HMBC apresentadas nas **Figuras 49 e 50**.

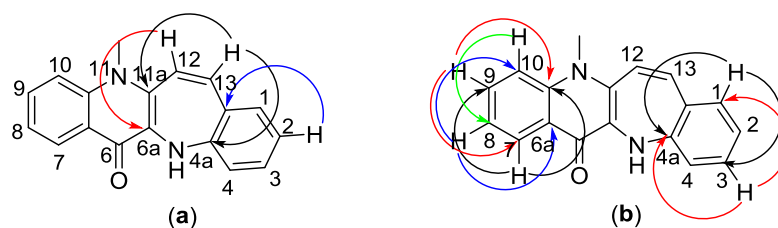


Figura 48: Importantes correlações observadas no espectro de HMBC da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**).

102

Depois de terem sido testadas algumas condições experimentais para a síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(1*H*)-ona (**265**) a partir da quinolin-4(1*H*)-ona **259a** (Tabela 1, entradas 1-6), decidiu-se agora estudar a aminação intramolecular de Buchwald-Hartwig usando como reagente de partida a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259b**). Ou seja, o objetivo seria perceber se a mudança do átomo de halogênio da quinolin-4(1*H*)-ona de partida (**259**) teria influência na eficácia da reação de Buchwald-Hartwig e consequentemente no rendimento da síntese do composto pretendido (**265**).

Entrada	Catalisador/Ligando (equiv)	Base (equiv)	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (horas)	η (%)
1	Pd(OAc) ₂ (0,07) BINAP (0,11)	<i>t</i> -BuOK (2)	THF (15)	80	28	16
2	Pd(OAc) ₂ (0,07) BINAP (0,11)	<i>t</i> -BuOK (2)	NMP (5)	160	24	-----

Tabela 3: Diferentes condições experimentais para a reação de aminação intramolecular de Buchwald-Hartwig da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259b**).

Um aspeto bastante importante e que deve ser realçado é que através do acompanhamento das reações de Buchwald-Hartwig e das reações de Ullmann por cromatografia em camada fina (TLC) foi possível verificar que existe, em todas elas, uma mancha de cor verde que apresenta fluorescência a 366 nm com diferente *R_f* do reagente de partida (**Figura 51**). No entanto, a análise dos espectros de RMN de ¹H desta fração, na maior parte dos casos em que foi isolada, não foi muito conclusiva em virtude de haver pouca quantidade de composto.

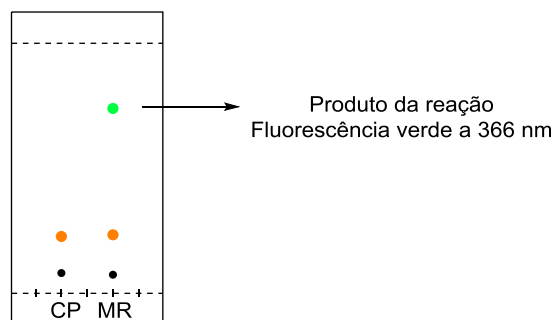


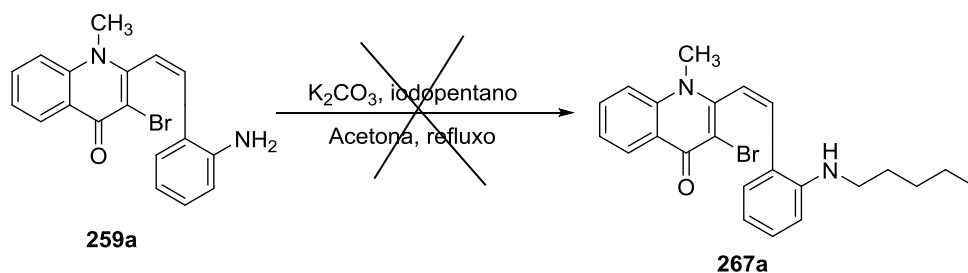
Figura 51: Cromatografia em camada fina (TLC) apresentando uma mancha correspondente ao produto da reação.

3.4. Reações de *N*-alquilação e posterior aminação intramolecular

Nesta fase e uma vez que as reações de *N*-arilação intramolecular não demonstraram uma grande eficiência para a formação dos compostos pretendidos, foi necessário testar novas metodologias de síntese. Deste modo, pensou-se num primeiro passo efectuar a *N*-alquilação da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) para posterior aminação intramolecular, uma vez que a introdução de diferentes grupos substituintes no grupo amina permite a funcionalização desta posição e por ciclização intramolecular a formação de uma série de compostos para posteriores estudos de atividade biológica. A presença de cadeias alquílicas poderá conferir aos compostos alguma lipofilicidade, tornando-os mais solúveis nas membranas celulares.

3.4.1. Reações de *N*-alquilação da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona

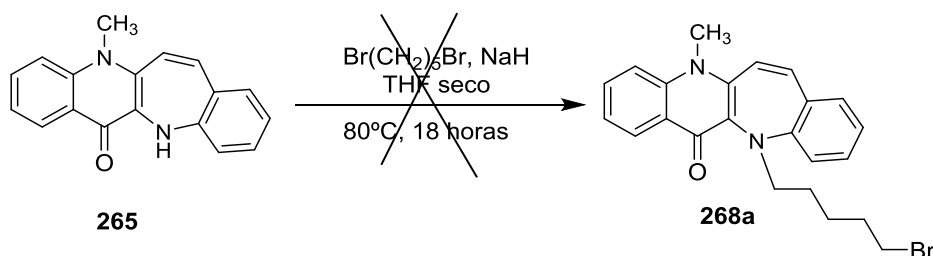
Como ensaio preliminar, decidiu-se introduzir na (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) uma cadeia alquílica saturada usando um iodeto de alquilo em meio básico. A uma solução do composto **259a** em acetona foram adicionados 3 equiv de carbonato de potássio (K_2CO_3) e 1 equiv de 1-iodopentano. A mistura reacional foi mantida em refluxo com agitação constante e sob a atmosfera de nitrogénio durante duas horas. Após este período e verificando que não houve qualquer alteração na reação deu-se esta por terminada e deste modo não se conseguiu obter o composto pretendido (**267a**) (**Esquema 79**).



Esquema 79: Tentativa de introdução de uma cadeia alquílica saturada na (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**).

3.4.2. Reações de *N*-alquilação a partir da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona

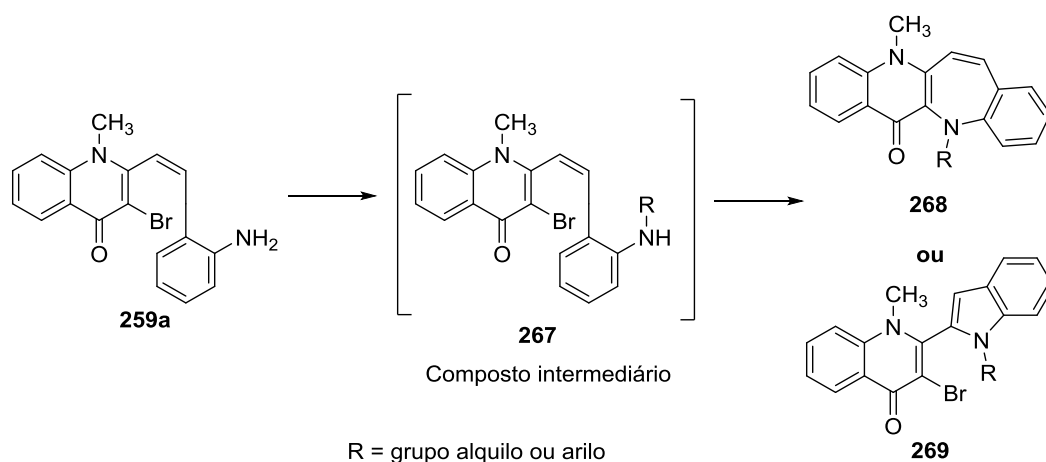
Após se ter conseguido sintetizar a quinolona fundida com um anel de benzazepina, mais concretamente, a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**), o objetivo foi introduzir um grupo substituinte no NH do anel azepina. Assim, decidiu-se introduzir uma cadeia alquílica saturada na posição N-5 do composto (**265**). Para isso, testaram-se condições reacionais que envolvem a utilização de uma base forte, por exemplo hidreto de sódio (NaH), uma vez que o hidrogénio em N-5 poderá estar em ligação de hidrogénio com o grupo carbonilo e poderá ser necessário, deste modo, utilizar uma base forte para o retirar. Assim, fez-se reagir a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) em THF seco com 1,2 equiv de NaH e 1,5 equiv de 1,5-dibromopentano. A mistura reaccional foi aquecida a uma temperatura de 80°C com agitação durante 18 horas. No entanto, após a análise do espetro de RMN de ¹H verificou-se que não se conseguiu através deste método e nestas condições obter o composto pretendido (**268a**) (**Esquema 80**).



Esquema 80: Tentativa de *N*-alquilação da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**).

3.4.3. Reações de *N*-alquilação da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona seguida de aminação intramolecular

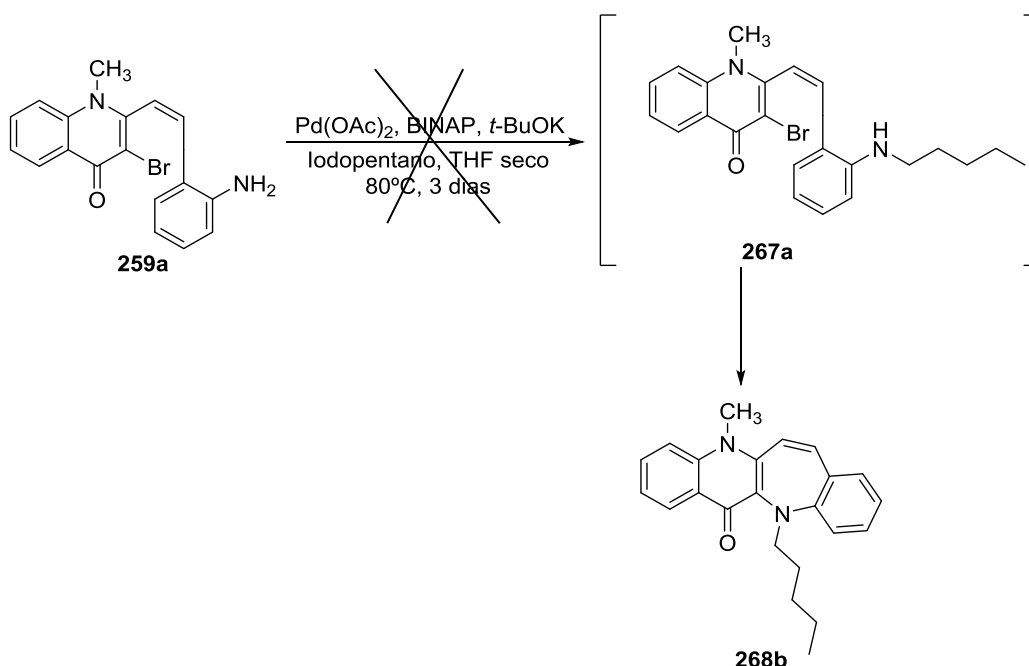
Nesta fase e depois de todo o estudo desenvolvido para formar o composto **265**, foi necessário adotar uma nova rota sintética na tentativa de sintetizar a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona derivatizada no nitrogénio da benzazepina (**268**) ou a 2-(1*H*-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona derivatizada no átomo de nitrogénio do núcleo indol (**269**) (**Esquema 81**).



Esquema 81: Rota sintética proposta para a obtenção da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona derivatizada no nitrogénio da benzazepina (**268**) ou da 2-(1*H*-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona derivatizada no átomo de nitrogénio do núcleo indol (**269**).

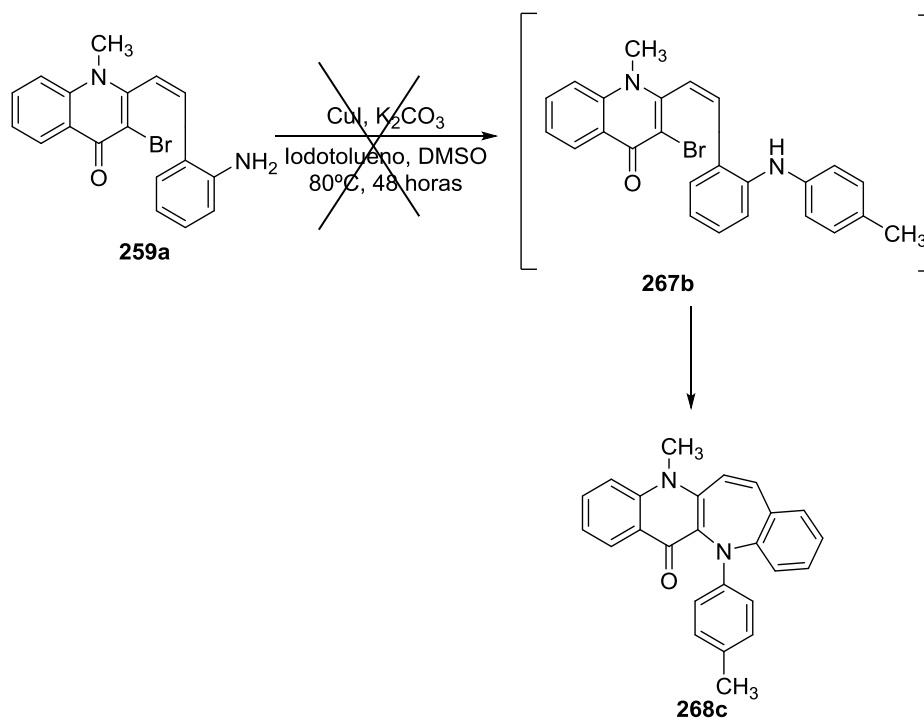
Primeiramente, testou-se um método que envolve uma reação de Buchwald-Hartwig intermolecular de forma a originar um composto intermediário, a quinolin-4(1*H*)-ona *N*-alquilada no grupo amina (**267**), e seguidamente uma reação de Buchwald-Hartwig intramolecular onde ocorre uma reação entre o halogénio e a amida para formar o composto final. Para tal, fez-se reagir a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) em THF seco com 0,07 equiv de Pd(OAc)₂, 0,11 equiv de BINAP, 2 equiv de *t*-BuOK e 1,2 equiv de 1-iodopentano. A mistura reacional ficou a agitar durante 3 dias a uma temperatura de 80°C, no entanto, após terminar a reação e purificar a mistura reacional por cromatografia em coluna usando diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente, não foi possível obter o composto pretendido (**268b**, R = C₅H₁₁),

tendo-se observado uma mistura complexa de compostos, cuja estrutura não foi possível de identificar e ainda reagente de partida por consumir (**Esquema 82**).



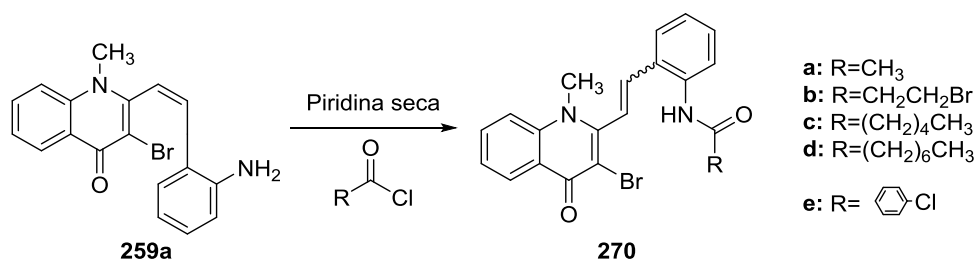
Esquema 82: Tentativa de síntese da 11-metil-5-pentil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**268b**).

Numa nova tentativa de *N*-alquilar a (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) seguida de ciclização intramolecular de forma a originar a quinolona fundida com a benzazepina funcionalizada no grupo NH (**268c**), utilizaram-se 0,10 equiv de CuI, 1,5 equiv de K_2CO_3 e 1,1 equiv de iodotolueno em DMSO durante 48 horas a uma temperatura de 80°C . A análise do TLC no fim da reação evidencia uma mistura complexa. Ainda assim foi possível isolar uma fracção maioritária por cromatografia em camada fina preparativa, no entanto a análise do espectro de RMN de ^1H desta fracção não permitiu identificar nenhum composto (**Esquema 83**).



Esquema 83: Tentativa de síntese da 11-metil-5-(*p*-tolil)-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona derivatizada no átomo de nitrogénio (**268c**).

Como em nenhum dos métodos anteriormente apresentados foi possível obter os compostos pretendidos decidiu-se adotar uma nova estratégia que envolve a reação da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) com derivados de cloretos de acilo formando um composto em que o grupo acilo se encontra ligado ao grupo amina da 4-quinolona, a (*E*)-*N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}alquilamida (**270**) (**Tabela 4**). Assim, a uma solução de (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) em piridina seca adicionaram-se 1,1 equiv de diferentes derivados de cloretos de acilo a diferentes temperaturas e durante diferentes tempos de reação (**Esquema 84** e **Tabela 4**). Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água, acertou-se o pH a 2 e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (3x25mL) e purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando acetato de etilo/hexano (3:2) ou diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente.



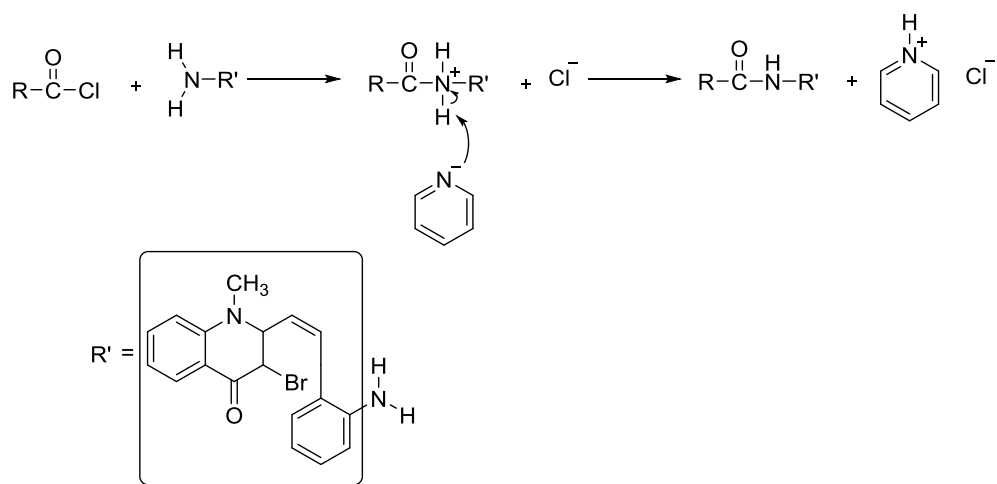
Esquema 84: Método de síntese das (*E*)-*N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}alquil/arilamidas (**270**) a partir da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**).

Cloretos de acilo	Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (horas)	η (%)	
				Composto final	270
	1	t.a	24	a	21
	2	t.a	96		38
	3	t.a	96	b	-----
	4	t.a	20	c	35
	5	t.a	24	d	27
	6	t.a	96		32
	7	t.a	20	e	22
		40	22		
		80	96		

Tabela 4: Diferentes condições experimentais testadas na síntese dos compostos **270a-e** através da reação da (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) em piridina seca com diferentes derivados de cloretos de acilo.

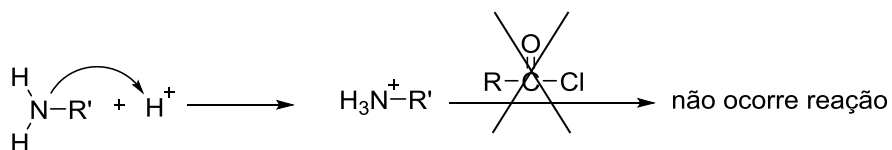
A análise da **Tabela 4** permite-nos retirar algumas conclusões importantes: os rendimentos obtidos na síntese dos compostos **270a-e** indicam que a reação de acilação não ocorre facilmente à temperatura ambiente, mesmo prolongando o tempo de reação de 24 para 96 horas (**Tabela 4, entradas 1-7**). No caso do cloreto de acilo que possui um

átomo de bromo no fim da cadeia alquílica não ocorreu reação (**Tabela 4, entrada 3**). Na reação com o cloreto de acilo aromático, para formação do composto **270c**, não se observou a formação deste produto à temperatura ambiente, ao fim de 20 horas, pelo que a mistura foi aquecida primeiro a 40 °C durante 22 horas e depois a 80 °C durante 96 horas, tendo-se isolado o composto **270c** com um rendimento de 22% (**Tabela 4, entrada 7**). Uma possível explicação para os baixos rendimentos observados poderá ter a ver com o mecanismo da reação de acilação (**Esquema 85**).



Esquema 85: Mecanismo da reação de acilação.

Nesta reação forma-se 1 equiv de ácido que formará um sal na presença da piridina. Contudo poderá haver uma competição entre a piridina e a amina (**259a**) que ainda não reagiu. Se o próton for captado pela amina de partida, forma-se o sal correspondente que não reage levando à diminuição do rendimento da reação (**Esquema 86**).



Esquema 86: Mecanismo da reação de acilação.

Como exemplo apresentam-se nas **Figuras 52-58** as estruturas e os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das alquilamidas **270a** e **270c**. Através da análise dos espectros de RMN de ^1H da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**), da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida

(**270c**) e da N -{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}octanamida (**270d**), pode-se concluir que a escolha do solvente utilizado vai influenciar a configuração observada para o composto. No caso do derivado **270c** apresentado como exemplo, usando cloróformio deuterado observa-se no espectro a mistura dos isômeros *cis* ou (**Z**)-**270c** e *trans* ou (**E**)-**270c** do composto, sendo que o isômero *trans* (**E**)-**270c** é o maioritário. No entanto, quando foram usados como solventes o acetonitrilo deuterado ou a acetona deuterada só foi observado o isômero *cis*, (**Z**)-**270a** e (**Z**)-**270c**.

A análise destes espectros possibilitou o assinalamento dos sinais mais característicos deste tipo de compostos, representados na **Figura 52**, confirmando a sua estrutura.

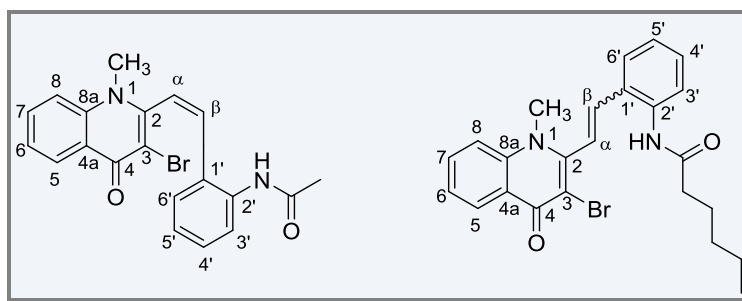


Figura 52: Estruturas da N -{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**) e da N -{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**).

No espectro de RMN de ^1H da N -{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**) (**Figura 53**) observam-se os seguintes sinais característicos deste composto: i) um singuleto a δ 2,16 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo do acetilo; ii) um outro singuleto a δ 3,70 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo ligado ao átomo de nitrogênio (NCH_3); iii) a presença de dois dupletos a δ 6,70 e δ 7,10 ppm devido a ressonância dos prótons do grupo vinilo, H- α e H- β sendo este o mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo. A constante de acoplamento entre os prótons $^3J_{\text{H-}\alpha, \text{H-}\beta} \approx 12 \text{ Hz}$ indica que apresentam uma configuração *cis*; iv) observa-se ainda um singuleto largo a δ 8,09 ppm devido à ressonância do próton da amida e v) um duplo duplete devido à ressonância do próton H-5 da 4-quinolona a δ 8,35 ppm, sendo este o mais desprotegido, devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetores do grupo carbonilo. As ressonâncias dos prótons

do anel aromático ligado ao grupo amida (H-5' e H-4'), surgem sob a forma de tripletos e duplos tripletos a δ 6,88 e δ 7,25 ppm, respetivamente. Por sua vez, os sinais devidos às ressonâncias dos prótons H-6' e H-3' surgem como dupletos a δ 6,92 e δ 7,57 ppm sendo este o mais desprotegido uma vez que se encontra ligado na posição *orto* em relação ao grupo amida.

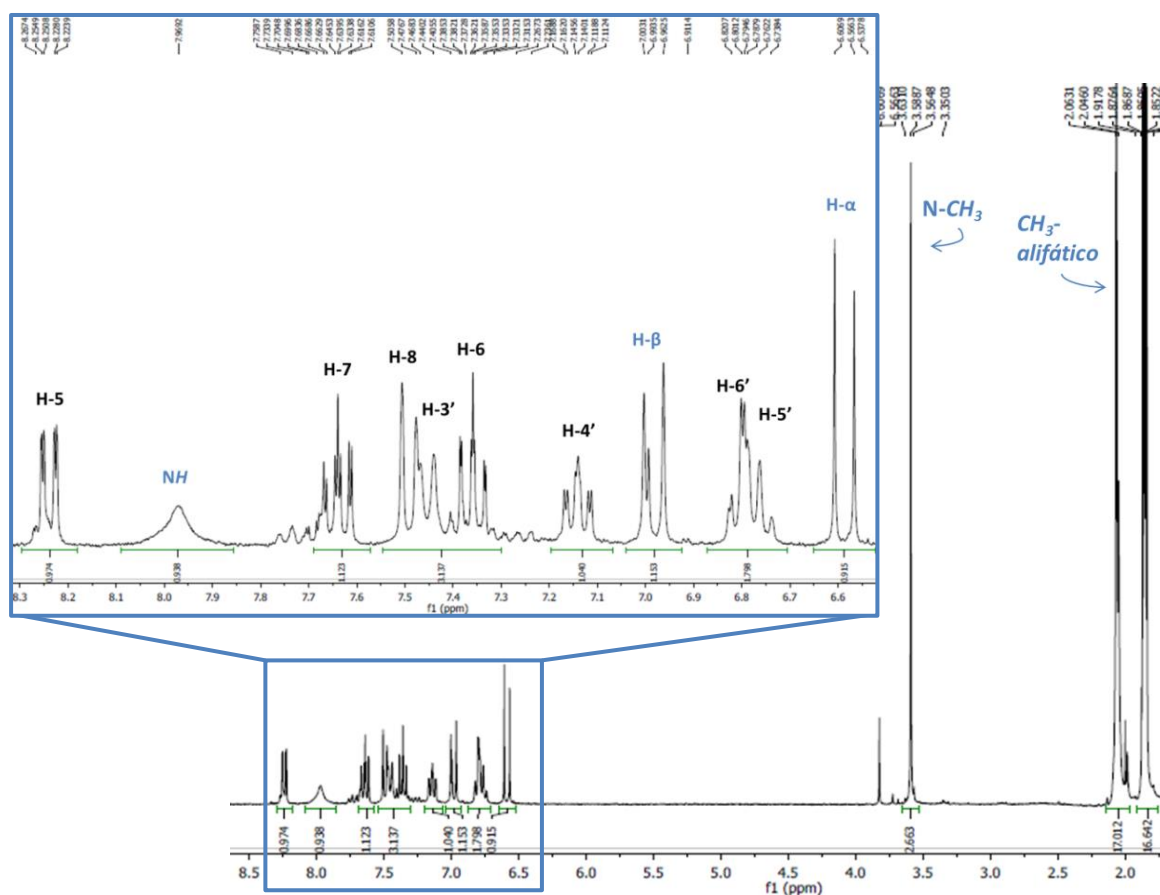


Figura 53: Espectro de RMN de ^1H da (Z)-N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**) (500,13 MHz; Acetonitrilo- d_3).

Os sinais mais característicos observados no espectro de RMN de ^{13}C da (Z)-N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**) (**Figura 54**) são: i) o sinal devido à ressonância do carbono do metilo do grupo acetilo a δ 23,8 ppm; ii) o sinal correspondente ao carbono do metilo ligado ao átomo de nitrogénio (NCH_3) a δ 38,2 ppm; iii) o sinal devido à ressonância do grupo carbonilo da amida a δ 170,0 ppm e ainda o sinal devido à ressonância de C-4 a δ 172,2 ppm.

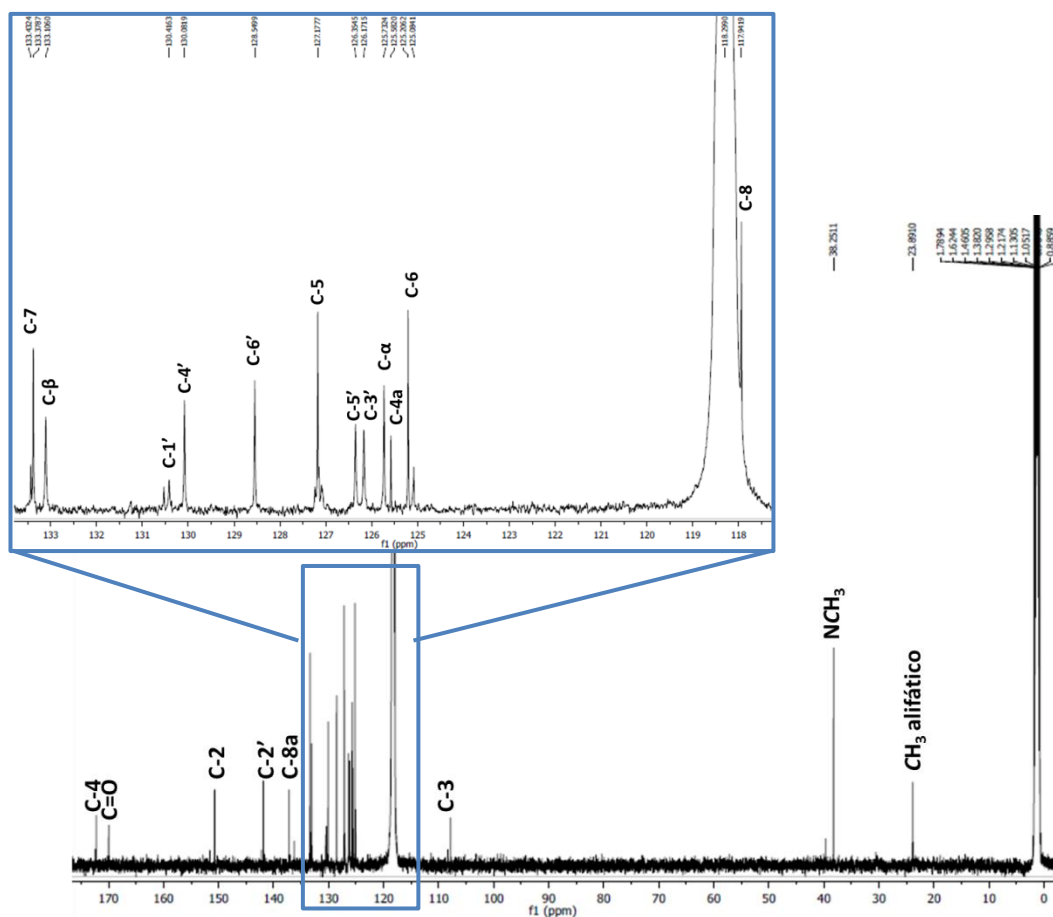


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C da (*Z*)-*N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**) (125,77 MHz; Acetonitrilo- d_3).

Comparando os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da acetamida **270a** com os espectros das alquilamidas **270c** e **270d** (apresenta-se como exemplo os espectros da alquilamida **270c**) (**Figuras 55-58**), verifica-se que a principal diferença entre eles é o aparecimento de um maior número de sinais na zona alifática dos espectros das alquilamidas **270c** e **270d**, devido à ressonância dos prótons e carbonos das cadeias alifáticas.

À semelhança do espectro da acetamida **270a** observam-se também no espectro da hexanamida **270c** os dois dupletos devidos à ressonância dos prótons do grupo vinilo $\text{H-}\alpha$ e $\text{H-}\beta$ a δ 6,74 e 7,16 ppm, respetivamente e com uma constante de acoplamento $^3J_{\text{H-}\alpha, \text{H-}\beta} \approx 12$ Hz (espectro em acetona- d_6) confirmando que estes prótons apresentam uma configuração *cis* (**Figura 55**). Observa-se ainda um singuleto largo a δ 9,00 ppm devido à ressonância do próton do grupo amida. Contudo o espectro de RMN de ^1H da hexanamida **270c** em clorofórmio deuterado é diferente do espectro obtido usando acetona deuterada,

observando-se a presença de sinais dos dois isômeros (*E*)-**270c** e (*Z*)-**270c** deste composto sendo o isômero *trans* o maioritário (**Figura 57**). O sinal devido à ressonância dos prótons do sistema vinílico H- α e H- β do isômero (*E*)-**270c** surgem como um duplete a δ 6,74 ppm (*J* 16,5 Hz) para H- α , surgindo H- β como um multiplete a δ 7,17-7,41 ppm. Além disso, observaram-se dois singletos largos, um a δ 7,90 ppm e o outro a δ 9,18 ppm, devido à ressonância do próton da amida do (*Z*)-**270c** e do (*E*)-**270c**, respectivamente (**Figura 57**).

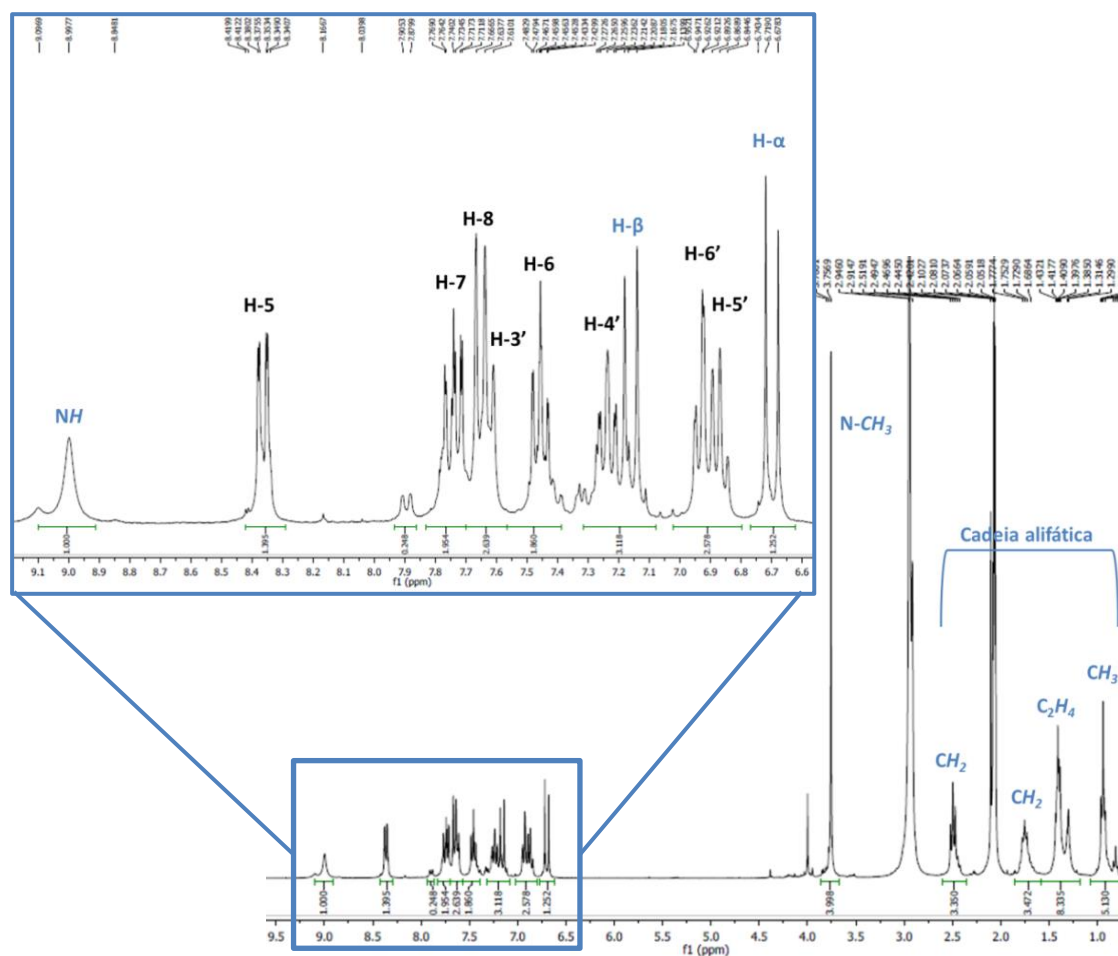


Figura 55: Espectro de RMN de ¹H da (*Z*)-*N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) (300,13 MHz; Acetona-d₆).

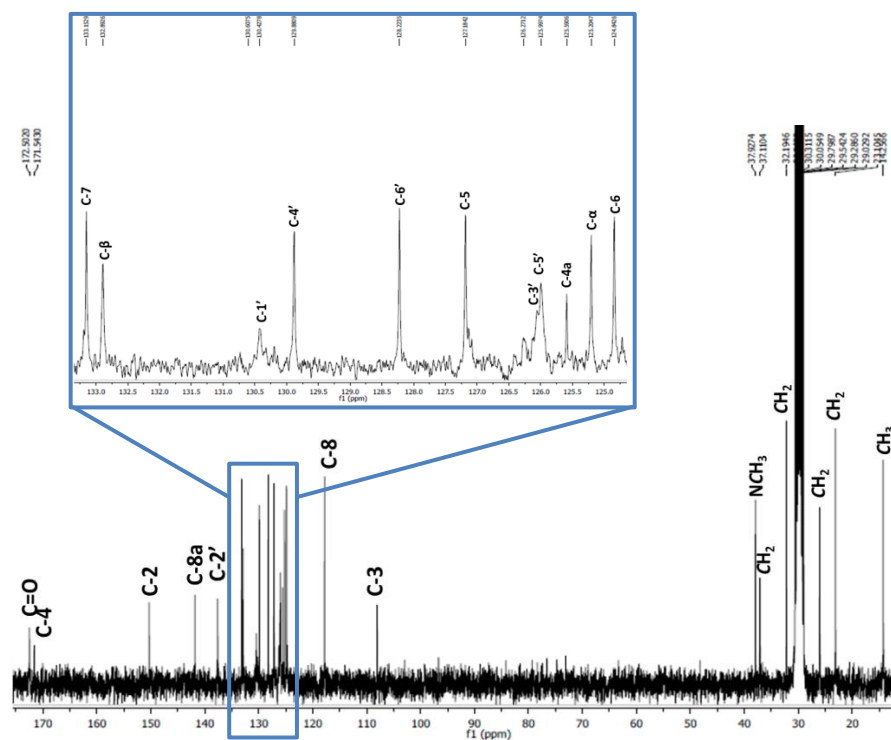


Figura 56: Espetro de RMN de ^{13}C da (Z)-N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) (75,47 MHz; Acetona- d_6).

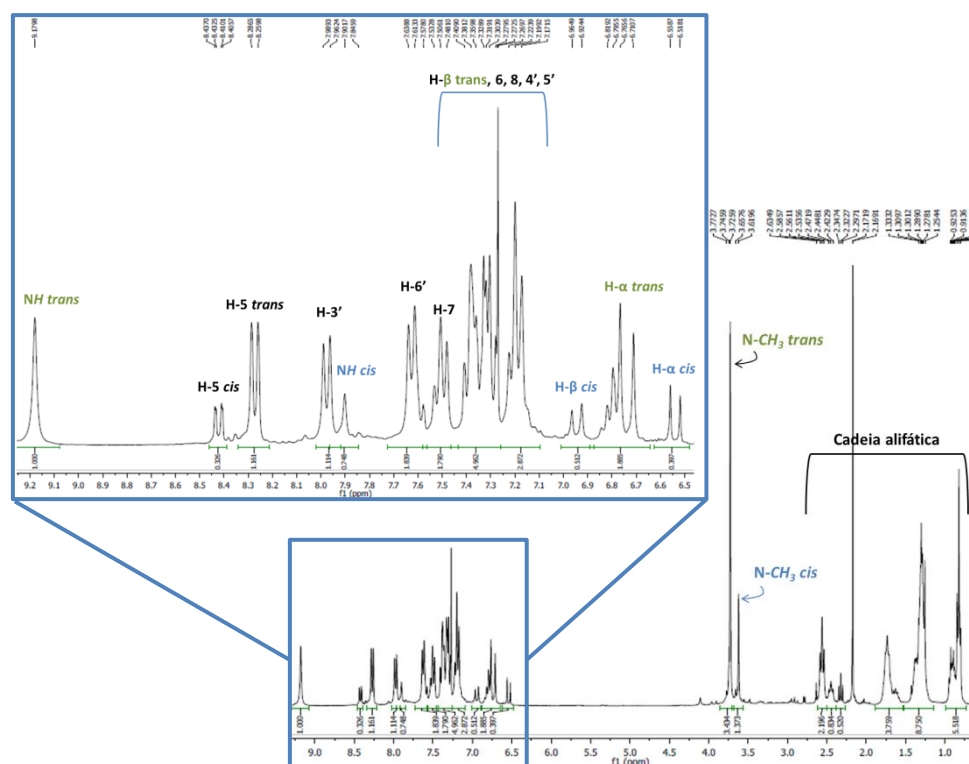


Figura 57: Espetro de RMN de ^1H da N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) (300,13 MHz; CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C da hexanamida **270c** em clorofórmio deuterado (**Figura 58**) observam-se alguns sinais que confirmam a mistura dos dois isômeros. Assim na zona alifática do espectro observam-se, para além, dos sinais devidos à ressonância dos carbonos da cadeia alquílica, dois sinais a δ 37,2 e δ 38,7 ppm devido à ressonância dos carbonos dos grupos N-metilo (NCH_3) do (**Z**)-**270c** e do (**E**)-**270c**, respetivamente. Alguns sinais na zona aromática do espectro de RMN de ^{13}C também aparecem em duplicado, nomeadamente os sinais devidos aos à ressonância dos carbonos C-3 (a δ 107,8 e 108,3 ppm), C-8 (a δ 116,2 e 118,2 ppm), C-5 (a δ 127,0 e 126,5 ppm), C- β (a δ 132,5 e 136,9 ppm) e C-2 (a δ 149,0 e 150,0 ppm) dos isômeros (**Z**)-**270c** e (**E**)-**270c**.

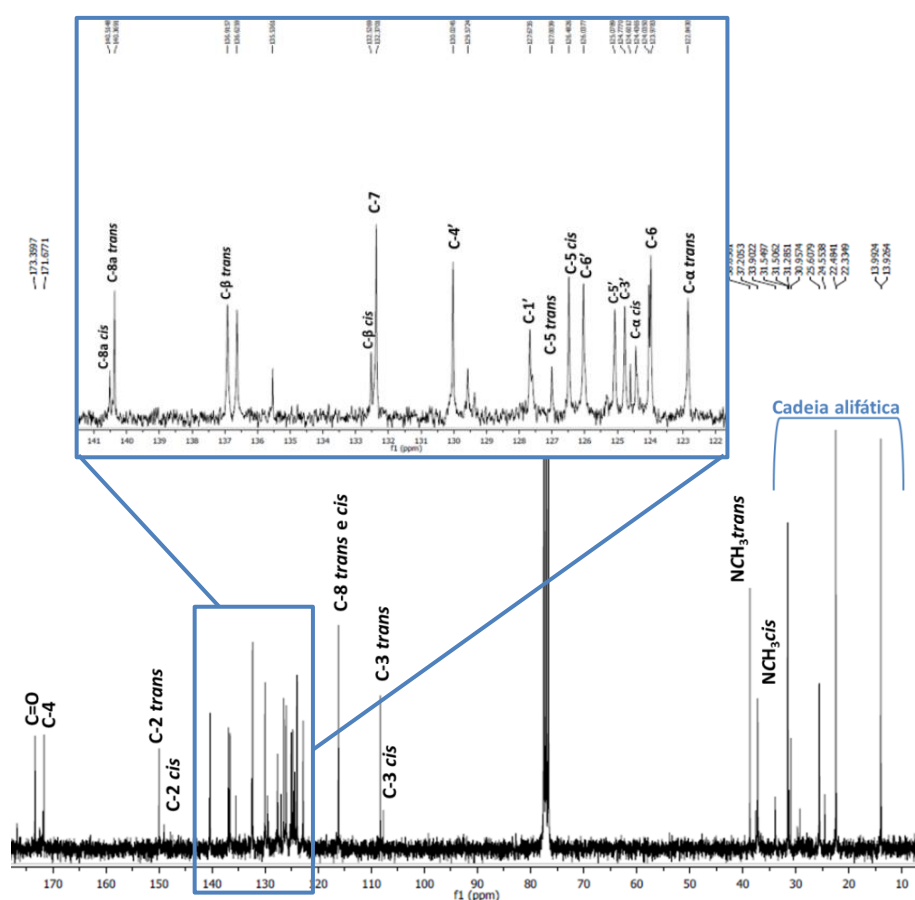
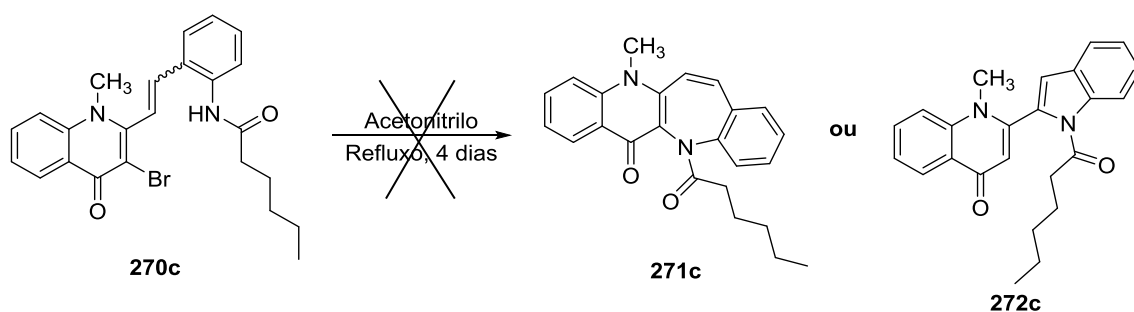


Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) (125,77 MHz; CDCl_3).

Na tentativa de formar a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona funcionalizada no NH da benzazepina (**271**) ou a 2-(1*H*-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona funcionalizada no NH do grupo indol (**272**) efetuou-se a ciclização intramolecular da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**).

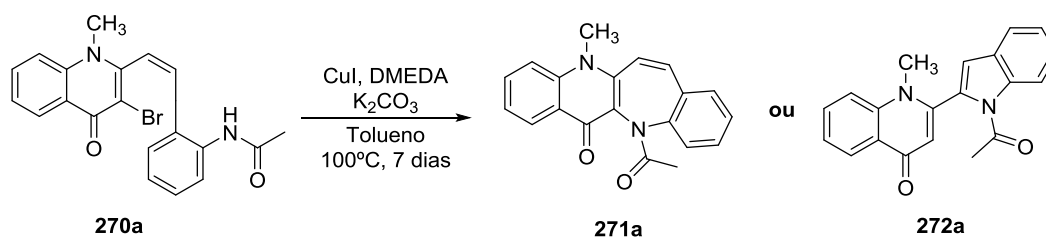
Primeiramente tentou-se a ciclização por refluxo da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) em acetonitrilo durante 4 dias (Tabela 5, entrada 1). No entanto, não foi verificada nenhuma alteração na reação, não sendo possível deste modo obter os compostos pretendidos (Esquema 87).



Esquema 87: Tentativa de síntese dos compostos **271c** ou **272c** através do refluxo em acetonitrilo da (*E*)-*N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**).

Numa nova tentativa de obter os compostos pretendidos fez-se reagir a *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**) com 0,10 equiv de CuI, 0,20 equiv de DMEDA e 2 equiv de K₂CO₃ em tolueno (Tabela 5, entrada 2). A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 100 °C com agitação durante 3 dias, no entanto após este período verificou-se que não havia uma alteração significativa na reação e por esse motivo adicionou-se um excesso de CuI (0,10 equiv) e de DMEDA (0,20 equiv) dando a reação por terminada passados 4 dias. Após a purificação da mistura reacional por cromatografia em camada fina preparativa usando diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente observou-se uma mancha verde com maior R_f do que o reagente de partida, que corresponderia ao produto obtido na reação (Esquema 88). No entanto, a quantidade de composto obtida foi muito pequena. Ainda assim foi obtido o espectro de massa (ESI⁺) desta fração, contudo nenhum dos sinais obtidos no espectro corresponde aos

iões esperados tendo em conta as estruturas dos produtos de reação apresentados no esquema 88.

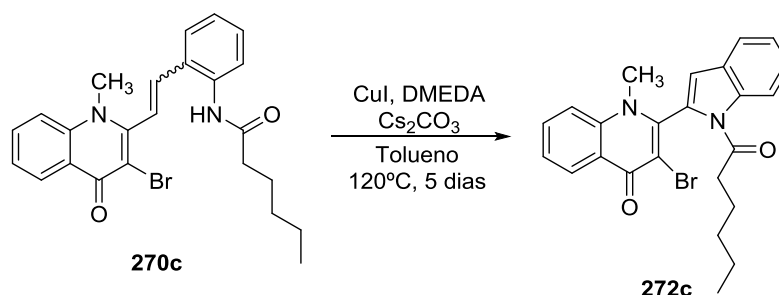


Esquema 88: Tentativa de síntese dos compostos **271a** ou **272a** através da reação de ciclização da (Z)-N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**).

Numa outra tentativa para efetuar a ciclização intramolecular das alquilamidas **270**, usou-se como reagente de partida a N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) e adicionou-se 0,20 equiv de CuI, 0,40 equiv de DMEDA e 2 equiv de Cs₂CO₃ a uma solução de **270c** em dioxano seco. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C, com agitação magnética durante 5 dias. Após este período verteu-se a mistura reacional sobre água e fez-se uma extração com clorofórmio. Seguidamente purificou-se a fase orgânica obtida, por cromatografia em camada fina preparativa usando diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente. No entanto, também não foi possível obter os compostos pretendidos através deste método (**Tabela 5, entrada 3**). Deste modo, numa nova tentativa utilizaram-se as mesmas condições experimentais do ensaio anterior modificando somente o solvente para tolueno e aquecendo a mistura a 120 °C (**Tabela 5, entrada 4**). A análise do espectro de RMN de ¹H do produto isolado na purificação desta reação aponta para a formação da 2-(1-hexanoil-1H-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**272c**), mas com baixo rendimento (26%) (**Esquema 89**).

Entrada	Reagente de partida	Cat./Ligando (equiv)	Base (equiv)	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (dias)	η (%)
1	270c	-----	-----	Acetonitrilo (5)	85	4	-----
2	270a	CuI (0,10) DMEDA (0,20)	K ₂ CO ₃ (2)	Tolueno (10)	100	7	-----
3	270c	CuI (0,20) DMEDA (0,40)	Cs ₂ CO ₃ (2)	Dioxano seco (10)	100	5	-----
4	270c	CuI (0,20) DMEDA (0,40)	Cs ₂ CO ₃ (2)	Tolueno (6)	120	5	26

Tabela 5: Diferentes condições experimentais para a reação de ciclização intramolecular da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**).



Esquema 89: Síntese da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**) por ciclização intramolecular da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**).

Da análise do espectro de RMN de ¹H da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**) (**Figura 59**), destacam-se como sinais característicos: i) os sinais na zona alifática do espectro devidos à ressonância dos prótons da cadeia alquílica e de NCH₃ a δ 3,37 ppm, e ii) a ausência do sinal devido à ressonância do próton H-3, o que indica que não ocorreu a desbromação desta posição. Por outro lado a ausência dos sinais devidos à ressonância dos prótons H- α e H- β corroboram a hipótese de se ter formado a 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**), assim

como a presença do sinal devido à ressonância do próton H-3' do núcleo do indol, que surge a δ 8,39 ppm sob a forma de um singuleto. Observam-se também os restantes sinais típicos do núcleo de indol nomeadamente: i) o sinal devido à ressonância do próton H-5' que surge sob a forma de um duplo duplete de dupletos a δ 7,68 ppm, porque acopla com os prótons H-4' e H-6' a curta distância e ainda com H-5' a longa distância; ii) o sinal devido a H-6' que surge como um multiplete a δ 7,84-7,93 ppm e os sinais devidos às ressonâncias dos prótons H-4' e H-7', que surgem como um duplo duplete no caso de H-4' (devido ao acoplamento com H-5' e H-6') e como duplete no caso do H-7' a δ 8,04 e 8,14 ppm, respetivamente, sendo H-7' o próton que se encontra mais desprotegido no núcleo do indol.

Comparando os espetros de RMN de ^1H da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**) e da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) verifica-se que na quinolona **272c** não existe o sinal na forma de singuleto largo a δ 12,0 ppm que corresponde à ressonância do próton do grupo NH do anel do indol o que confirma que o núcleo indol se encontra alquilado no composto **272c**.

O espetro de RMN de ^{13}C da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**), apresenta como sinais característicos: i) os sinais devidos à ressonância dos carbonos da cadeia alquílica e o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH_3) a δ 38,8 ppm que comprova que o composto é *N*-metilado; ii) o sinal devido à ressonância de C-3' a δ 137,5 ppm e iii) o sinal devido à ressonância de C-4 do núcleo da 4-quinolona, que é o que surge a maior desvio químico (δ 159,4 ppm). Observam-se ainda os sinais devidos aos carbonos quaternários C-8a, C-2, C-7a' e C-3a' a δ 141,9; 156,5; 149,0 e 127,5 ppm, respetivamente (**Figura 60**). O assinalamento destes carbonos quaternários foi possível através da análise das conectividades observadas no espetro de HMBC: $\text{NCH}_3 \rightarrow \text{C-8a, C-2}$; $\text{H-4',6'} \rightarrow \text{C-7a'}$; $\text{H-3'} \rightarrow \text{C-2, 7a'}$ e $\text{H-5'} \rightarrow \text{C-3a'}$.

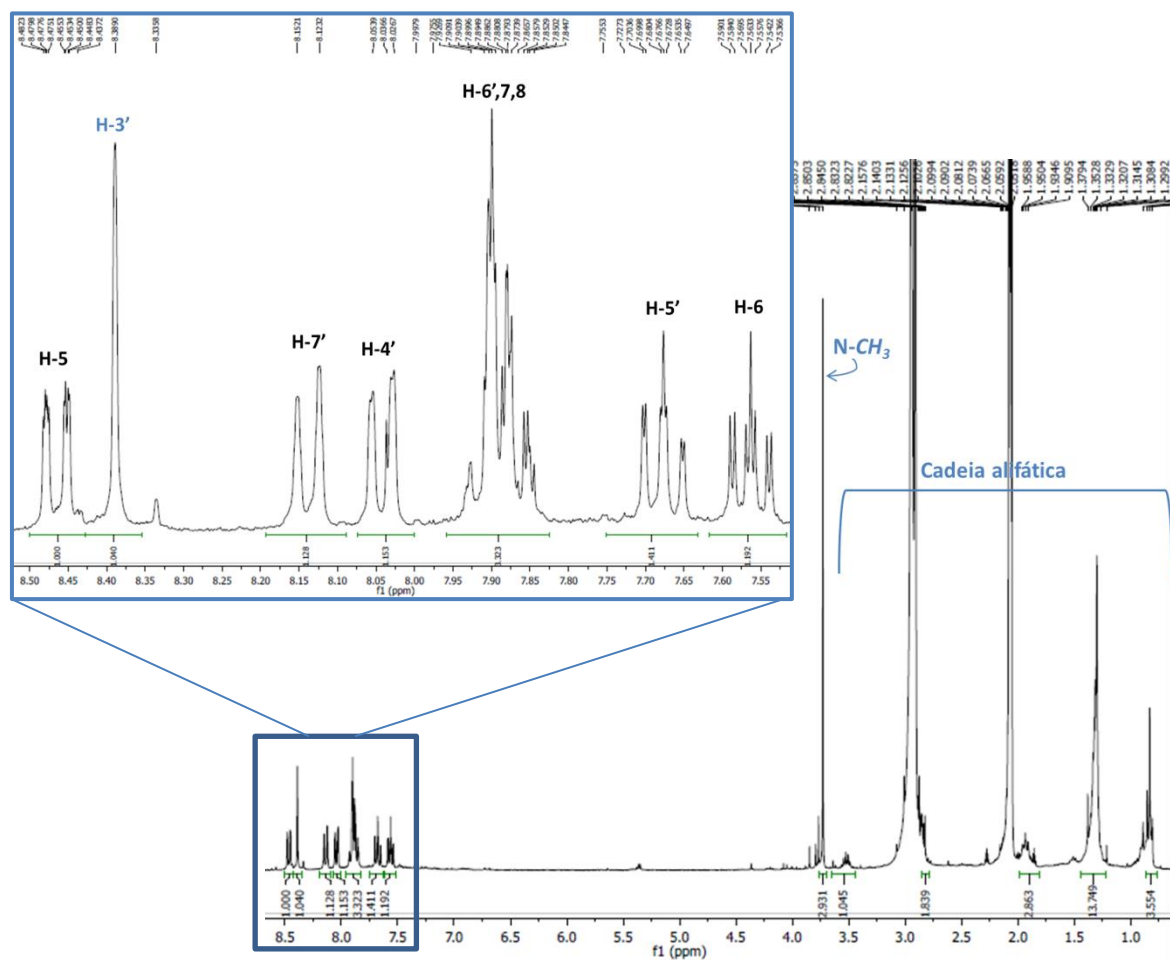


Figura 59: Espetro de RMN de ^1H da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**) (300,13 MHz; Acetona- d_6).

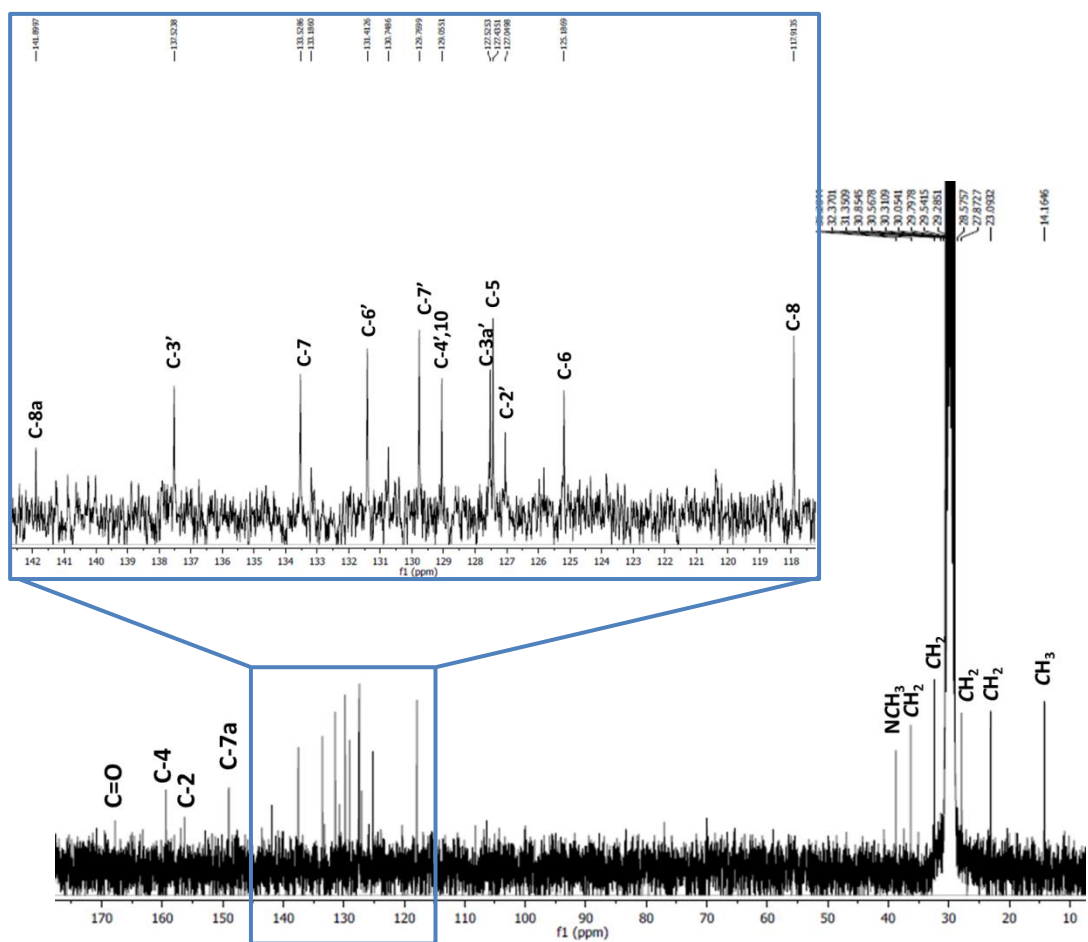
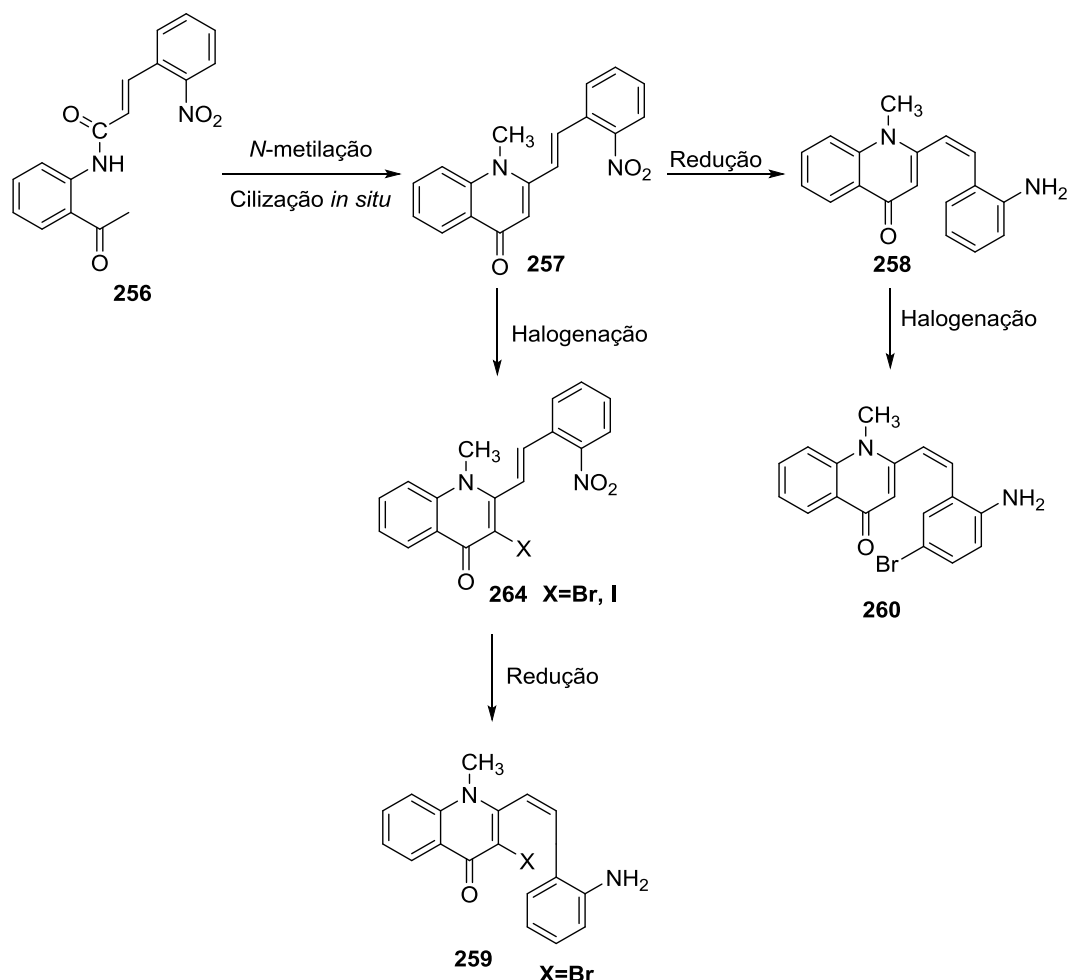


Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**) (75,47 MHz; Acetona- d_6).

4. Conclusões e considerações finais

Ao longo deste trabalho foram sintetizados novos derivados de 4-quinolonas (**Esquema 90**), via reações de *N*-metilação seguida de ciclização *in situ* da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**), via reações de redução da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) e reações de halogenação da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) e da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**258**).

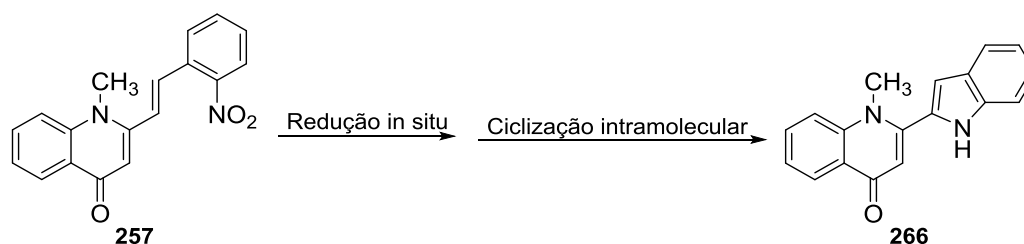


Esquema 90: Novas quinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas neste trabalho.

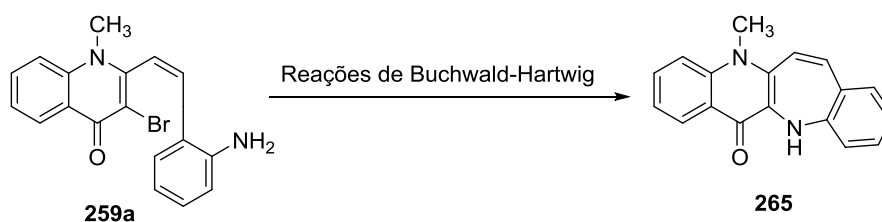
Posteriormente, fizeram-se estudos de reatividade da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]-quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) e da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**). No caso da 1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) a reação de redução *in situ* seguida de ciclização intramolecular deste composto em *o*-

diclorobenzeno na presença de PPh_3 a $180\text{ }^\circ\text{C}$ deu origem ao 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) com um rendimento de 16% (**Esquema 91**).

Partindo da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**260a**) via reações de Buchwald-Hartwig foi possível obter a 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) com baixo rendimento (16%). No entanto, usando NMP como solvente em vez de THF e aumentando a temperatura da reação foi possível obter o composto (**265**) com um rendimento de 24% (**Esquema 92**).

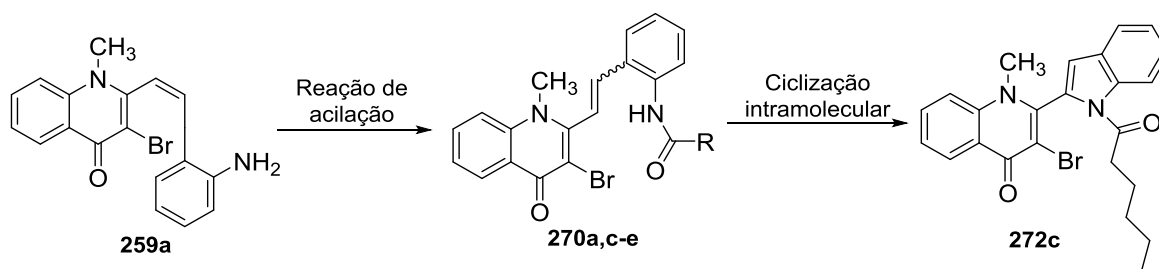


Esquema 91: Síntese da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) via redução *in situ* seguida de ciclização intramolecular.



Esquema 92: Síntese da 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-ona (**265**) via reações de Buchwald-Hartwig.

Novas *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}alquilamidas (**270a,c-e**) foram obtidas via reações de acilação da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) em piridina seca usando diferentes cloretos de acilo com rendimentos entre 22-38%. Numa tentativa de ciclização intramolecular da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) via reação de Ullmann intramolecular usando CuI , DMEDA e Cs_2CO_3 em tolueno a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 dias foi obtida a 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**) (**Esquema 93**).



Esquema 93: Estudos de reatividade da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**).

Este trabalho abre várias possibilidades para investigações futuras, que consistem não só na otimização da síntese de alguns dos novos compostos obtidos, nomeadamente a síntese das *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}alquilamidas **270a-e**, importantes precursores para a síntese de novos compostos heterocíclicos, mas também da síntese dos derivados 2-(1-alquil-1*H*-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**272**) e das 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-onas (**265**). Apesar de alguns compostos que apresentam anéis de 7 lados contendo um átomo de nitrogénio, como é o caso das benzazepinas, terem apresentados excelentes propriedades biológicas a sua síntese não é trivial. Na realidade existem poucos exemplos que relatam a formação deste tipo de compostos. Isto pode ser atribuído principalmente às dificuldades associadas à síntese de anéis com este tamanho (sete lados), conhecidos por serem alvos cuja síntese é muitas vezes um verdadeiro desafio. Como resultado, estes compostos são atualmente ainda sub-representados. Os métodos mais clássicos para a síntese deste tipo de compostos envolvem o uso de condições reacionais drásticas, originam o produto com baixo rendimento, o acesso aos reagentes de partida é limitado assim como a diversidade estrutural do composto final. Por isso é desejável desenvolver novas metodologias de síntese para a formação deste tipo de compostos para que se possam explorar as suas propriedades biológicas.

Em relação à síntese das alquilamidas (**270**) faz parte do plano de trabalhos futuro a otimização da reação de acilação da 2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**), que passará pela utilização do método de Schotten-Baumann. Neste método a base usada é o NaOH e à medida que a reação decorre uma solução aquosa de NaOH vai sendo adicionada lentamente à mistura reacional de modo a neutralizar o ácido que se forma, permitindo a evolução da reação no sentido de formação da amida

pretendida. No caso dos derivados 2-(1-alkil-1*H*-indol-2-il)-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**272**) e das 11-metil-5*H*-benzo[6,7]azepino[3,2-*b*]quinolin-6(11*H*)-onas (**265**), serão estudadas outras condições reacionais para a síntese destes compostos que passam pelo estudo de outros catalisadores de paládio, outras bases, ligandos e solventes assim como outros métodos de aquecimento, em particular o uso de radiação de micro-ondas e do aquecimento óhmico para otimização da reação. Por outro lado tentar-se-à otimizar a síntese da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) a partir da 1-metil-2-[2-(2-aminofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**258**), via redução *in situ* seguida de ciclização intramolecular. Posteriormente pretende-se encontrar uma metodologia para derivatização do átomo de nitrogénio do indol obtido de modo a introduzir nessa posição diferentes cadeias alquílicas.

Os compostos obtidos, serão depois usados em estudos de avaliação da atividade biológica, nomeadamente estudos de relação estrutura-atividade, pensando na sua potencial aplicação como ligandos para recetores canabinóides do tipo CB₁ e/ou CB₂ e será ainda estudada a sua potencial atividade antibacteriana.

CAPÍTULO III: PARTE EXPERIMENTAL

1. Reagentes e Equipamentos utilizados

Durante a realização deste trabalho foram tidos em consideração os seguintes aspetos:

- ♦ Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- ♦ Os solventes utilizados nas transformações e nas operações de purificação efetuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- ♦ A dimetilformamida (DMF) foi seca por aquecimento a refluxo sobre sulfato de magnésio e, de seguida, destilada por fracionamento a pressão reduzida ou com peneiros moleculares.
- ♦ A piridina foi seca por aquecimento e sobre hidróxido de sódio e de seguida foi recolhida recorrendo a uma destilação fracionada.
- ♦ O tetra-hidrofurano (THF) e o 1,4-dioxano foram secos a refluxo sobre sódio metálico até à obtenção de uma coloração azul na presença de benzofenona e seguidamente destilados.
- ♦ A evolução das reações químicas foi controlada por cromatografia de camada fina (TLC), em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck.
- ♦ As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, com uma espessura de 0,5 mm e activadas a 100°C durante 12 horas. Após a eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a comprimentos de onda de 254 e 366 nm.
- ♦ Nas purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60, da Merck, de granulometria 0,063-0,20 mm como suporte. As frações recolhidas foram monitorizadas por cromatografia de camada fina e visualização por luz UV ($\lambda = 254$ e/ou 366 nm).
- ♦ Os eluentes utilizados quer na cromatografia de camada fina preparativa, quer em cromatografia em coluna são mencionados em cada caso e indicada a proporção volumétrica dos seus constituintes.
- ♦ Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho Büchi Melting Point B-540 e não foram corrigidos.
- ♦ Os espetros de massa por ionização de eletrospray [EM (ESI⁺)] foram adquiridos num espectrómetro de massa Q-TOF 2 [diluindo 1 μ L de solução da amostra em clorofórmio ou tetra-hidrofurano (THF) ($\sim 10^{-5}$ M) em 200 μ L de uma solução a 0,1% ácido fórmico/metanol. O nitrogénio foi utilizado como gás de nebulização e o argón como gás

de colisão. A voltagem da agulha foi programada a 3000 V, com uma fonte de iões a 80 °C e uma temperatura de desolvatação a 150 °C. A voltagem do cone foi programada a 35 V]. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa. Estes espectros foram efetuados pelo grupo de espectrometria de massa do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

♦ Para alguns dos compostos obtidos os espectros de massa e de massa de alta resolução foram adquiridos num espectralómetro de massa LTQ Orbitrap XL (Thermo Fischer Scientific, Bremen, Germany) controlado por um LTQ Tune Plus 2.5.5 and Xcalibur 2.1.0. A voltagem da agulha foi programada a 3100 V e a temperatura a 275 °C. O nitrogénio foi utilizado como gás de nebulização. A voltagem do cone foi programada a 36 V. Estes espectros foram efetuados pelo grupo de espectrometria de massa da Universidade do Porto.

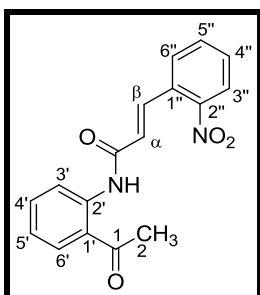
♦ Os espectros de RMN foram obtidos num aparelho Bruker Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para ^1H e de 75,47 MHz para ^{13}C ou num aparelho Bruker Avance 500, operando a uma frequência de 500,13 MHz para ^1H e de 125,76 MHz para ^{13}C . Foi usado o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio deuterado. Em caso contrário, o tipo de solvente e/ou temperatura estará devidamente identificado. Nas caracterizações efetuadas por RMN de ^1H indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz).

♦ O assinalamento inequívoco das ressonâncias dos protões e carbonos foram realizados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e de HMBC.

2. Procedimentos Experimentais

2.1. Síntese da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida

A uma solução de 2'-aminoacetofenona (**95**) (2 mL; 16,45 mmol) em diclorometano (100 mL) adicionou-se ácido 2-nitrocínâmico (**255**) (1,2 equiv; 3,813 g; 19,74 mmol), *N,N'*-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) (1,2 equiv; 4,073 g; 19,74 mmol) e 4-pirrolidino-piridina (0,12 equiv; 0,2917g; 1,974 mmol). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação magnética à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogénio e isolada da luz. A reação foi monitorizada por TLC, utilizando como eluente acetato de etilo/éter de petróleo (3:2). Quando a reação terminou, após 3 dias, procedeu-se à remoção da diciclo-hexilureia por filtração. O filtrado foi evaporado à secura e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente acetato de etilo/hexano (3:2). Evaporou-se o solvente até à secura, recristalizou-se numa mistura de etanol e diclorometano e por fim, fez-se uma nova filtração obtendo-se a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) sob a forma de cristais amarelos (2,41g, 48 %).



(*E*)-*N*-(2-Acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (256**):**

2,41 g; 48%; p.f.=172-173 °C; aspeto: cristais amarelos.

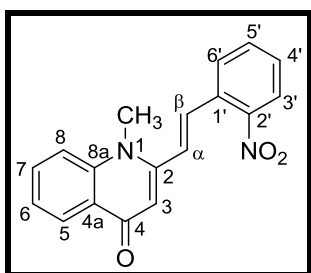
RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,71 (s, 3H, 2-CH₃); 6,56 (d, 1H, *J* 15,4 Hz, H- α); 7,17 (ddd, 1H, *J* 8,0; 7,6 e 1,0 Hz, H-5'); 7,52-7,73 (m, 4H, H-4', H-3'', H-4'', H-5''); 7,95 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,5 Hz, H-6''); 8,06 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,1 Hz, H-6'); 8,18 (d, 1H, *J* 15,4 Hz, H- β); 8,90 (dd, 1H, *J* 8,5 e 1,0 Hz, H-3'); 12,2 (s largo, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 28,6 (CH₃); 120,9 (C-3'); 121,7 (C-1'); 122,8 (C-5'); 124,9 (C-6'); 127,2 (C- α); 129,2 (C-3''); 130,0 (C-5''); 130,9 (C-1''); 131,8 (C-6''); 133,5 (C-4'); 135,3 (C-4''); 137,5 (C- β); 140,9 (C-2'); 148,3 (C-2''); 163,7 (C=O); 203,2 (C-1).

EM (ESI⁺) *m/z* (%): 311 [(M+H)⁺, 35], 333 [(M+Na)⁺, 100], 349 [(M+K)⁺, 14]. **EMAR (ESI⁺) *m/z*:** calculado para C₁₇H₁₅N₂O₄ (M+H)⁺: 311,1032; encontrado: 311,1022.

2.2. Síntese da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona a partir da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida via metilação e ciclização *in situ*

A uma solução da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(2-nitrofenil)acrilamida (**256**) (1,0 g; 3,22 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado NaH (1,5 equiv; 116,0 mg; 4,8 mmol). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogénio durante 30 minutos. Após esse período foi adicionado um excesso de CH₃I (1,5 equiv; 0,30 mL; 4,8 mmol) e manteve-se a mistura reacional a agitar durante 3 dias à temperatura ambiente. Findo este período, verteu-se a mistura reacional sobre água (25 mL), gelo e trietilamina (0,3 mL) e acidificou-se a pH 5 com uma solução de ácido clorídrico (20%). O sólido obtido foi filtrado obtendo-se a (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona pretendida (**257**) sob a forma de um sólido amarelo (927,2 mg; 94%).



(*E*)-1-Metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (257**):** 927,2 mg; 94%; **p.f.(decomposição)=** 133-153 °C; **aspeto:** sólido amarelo.

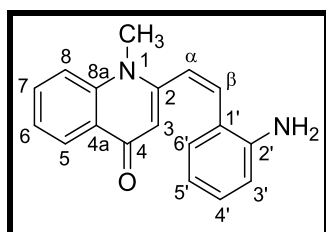
RMN de ¹H (500,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)= 3,87 (s, 3H, NCH₃); 6,35 (s, 1H, H-3); 7,43 (ddd, 1H, *J* 7,7; 7,2 e 0,8 Hz, H-6); 7,51 e 7,59 (ABq, 2H, *J* 15,8 Hz, H- α,β); 7,67 (dt, 1H, *J* 8,0 e 1,2 Hz, H-4'); 7,78 (ddd, 1H, *J* 8,6; 7,2 e 1,6 Hz, H-7); 7,83-7,86 (m, 2H, H-5',8); 8,08 (dd, 1H, *J* 6,7 e 1,2 Hz, H-6'); 8,10 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,1 Hz, H-3'); 8,20 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (125,77 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)= 35,9 (NCH₃); 108,4 (C-3); 117,0 (C-8); 123,3 (C-6); 124,7 (C-3'); 125,3 (C-5); 126,4 (C-4a); 126,8 (C- α); 129,4 (C-6'); 129,9 (C-4'); 130,8 (C-1'); 132,4 (C-7, β); 133,8 (C-5'); 141,5 (C-8a); 148,0 (C-2'); 151,4 (C-2); 176,0 (C-4).

EM (ESI⁺) *m/z* (%): 307 [(M+H)⁺, 100]. **EMAR (ESI⁺) *m/z*:** calculado para C₁₈H₁₅N₂O₃ (M+H)⁺: 307,1083; encontrado: 307,1077.

2.3. Síntese da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona a partir da da (E)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona

A uma solução de (E)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**257**) (200,0 mg; 0,65 mmol) em clorofórmio (20 mL) adicionou-se estanho (100,0 equiv; 7,75 g; 65,3 mmol) e logo de seguida HCl (12 mL). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação (bastante forte) à temperatura ambiente durante 90 minutos. Após este período, filtrou-se a mistura reacional através de uma coluna de celite (para retirar o estanho) e lavou-se com clorofórmio, acetona e metanol (de forma a minimizar a perda de composto na celite devido à sua polaridade). Seguidamente, verteu-se a mistura reacional sobre uma solução aquosa de carbonato de potássio de modo a obter um pH 7, obtendo-se um precipitado que foi filtrado. De seguida, a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (3 x 25mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado à secura, obtendo-se a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**258**) sob a forma de um sólido amarelo escuro (156,3 mg; 87%).



(Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (258**):** 156,3 mg; 87%; **p.f.(decomposição)**=174-180 °C; **aspeto:** sólido amarelo escuro.

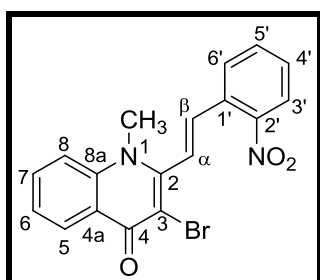
RMN de ¹H (500,13 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,77 (s, 3H, NCH₃); 5,29 (s, 2H, NH₂); 5,85 (s, 1H, H-3); 6,27 (dt, 1H, *J* 7,5 e 1,0 Hz H-5'); 6,63 (d, 1H, *J* 12,2 Hz H- α); 6,68 (dd, 1H, *J* 7,9 e 1,0 Hz, H-3'); 6,67-6,68 (m, 1H, H-6'); 6,92 (ddd, 1H, *J* 7,9; 7,5 e 1,5 Hz H-4'); 6,96 (d, 1H, *J* 12,2 Hz H- β); 7,39 (ddd, 1H, *J* 7,8; 6,4 e 1,5 Hz, H-6); 7,72-7,78 (m, 2H, H-7,8); 8,12 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,3 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (125,77 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 35,8 (NCH₃); 109,8 (C-3); 115,3 (C-3'); 115,8 (C-5'); 117,0 (C-8); 119,3 (C-1'); 123,0 (C- α); 123,2 (C-6); 125,2 (C-5); 126,2 (C-4a); 128,6 (C-6'); 129,2 (C-4'); 132,0 (C-7); 132,4 (C- β); 141,4 (C-8a); 147,0 (C-2'); 151,8 (C-2); 175,6 (C-4).

EM (ESI⁺) *m/z* (%): 277 [(M+H)⁺, 100], 315 [(M+K)⁺, 4]. **EMAR (ESI⁺) *m/z*:** calculado para C₁₈H₁₇N₂O (M+H)⁺: 277,1341; encontrado: 277,1332.

2.4. Síntese da (*E*)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona

A uma solução de (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) (200,0 mg; 0,65 mmol) em AcOH (15 mL) adicionou-se PTT (1,0 equiv; 245,0 mg; 0,65 mmol). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio durante 2 horas. Após este período, verteu-se a mistura reacional sobre uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL) para neutralizar o meio reacional, mantendo a mistura em agitação. Seguidamente filtrou-se o precipitado formado obtendo-se a (*E*)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264a**) sob a forma de um sólido amarelo (245,3 mg; 98%).



(*E*)-3-Bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (264a**):** 245,3 mg; 98%; **p.f.(decomposição)=** 183-189°C; **aspeto:** sólido amarelo.

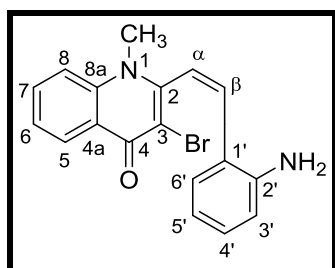
RMN de ¹H (300,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)= 3,97 (s, 3H, NCH₃); 7,26 e 7,32 (ABq, 2H, *J* 16,5 Hz, H- α,β); 7,51 (ddd, 1H, *J* 8,0; 6,8 e 1,2 Hz, H-6); 7,69 (ddd, 1H, *J* 8,0; 7,8 e 1,3 Hz H-4'); 7,81-7,93 (m, 3H, H-5',7,8); 8,03 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,3 Hz, H-6'); 8,12 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,2 Hz, H-3'); 8,27 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,3 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (125,77 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)= 38,7 (NCH₃); 106,8 (C-3); 117,7 (C-8); 124,1 (C-4a); 124,4 (C-6); 124,7 (C-3'); 125,9 (C-5); 127,3 (C- α); 129,2 (C-6'); 130,2 (C-4'); 130,7 (C-1'); 132,7 (C-5'); 134,2 (C-7); 134,3 (C- β); 140,7 (C-8a); 147,8 (C-2'); 149,5 (C-2); 170,6 (C-4).

EM (ESI⁺) *m/z* (%): 385 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₃N₂O₃⁷⁹Br, 100], 387 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₃N₂O₃⁸¹Br, 98]. **EMAR (ESI⁺) *m/z*:** calculado para C₁₈H₁₄N₂O₃⁷⁹Br (M+H)⁺: 385,0188; encontrado: 385,0177; calculado para C₁₈H₁₄N₂O₃⁸¹Br (M+H)⁺: 387,0167; encontrado: 387,0153.

2.5. Síntese da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona a partir da (E)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona

A uma solução de (E)-3-bromo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**264a**) (200,0 mg; 0,52 mmol) em clorofórmio (20 mL) adicionou-se estanho (100,0 equiv; 6,16 g; 52,0 mmol) e logo de seguida HCl (12 mL). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação (bastante forte) à temperatura ambiente durante 1 hora. Após este período, filtrou-se a mistura reacional através de uma coluna de celite (para retirar o estanho) e lavou-se com clorofórmio, acetona e metanol (de forma a minimizar a perda de composto na celite devido à sua polaridade). Seguidamente, verteu-se a mistura reacional sobre uma solução aquosa de carbonato de potássio de modo a obter um pH 7, obtendo-se um precipitado que foi filtrado. De seguida a fase orgânica da solução foi extraída com diclorometano (2 x 25mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado à secura, obtendo-se a (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**) sob a forma de um sólido amarelo escuro (166,2 mg; 90%).



(Z)-2-[2-(2-Aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (259a**):** 166,2 mg; 90%; p.f.=217-218 °C;
aspeto: sólido amarelo escuro.

RMN de ^1H (500,13 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 3,66 (s, 3H, NCH_3); 5,41 (s largo, 2H, NH_2); 6,19 (t, 1H, J 7,6 Hz, H-5'); 6,47 (d, 1H, J 7,6 Hz, H-6'); 6,55 (d, 1H, J 12,0 Hz, H- α); 6,67 (d, 1H, J 7,6 Hz, H-3'); 6,91 (t, 1H, J 7,6 Hz, H-4'); 7,06 (d, 1H, J 12,0 Hz, H- β); 7,47 t, 1H, J 7,8 Hz, H-6); 7,72-7,78 (m, 2H, H-7,8); 8,25 (d, 1H, J 7,8 Hz, H-5).

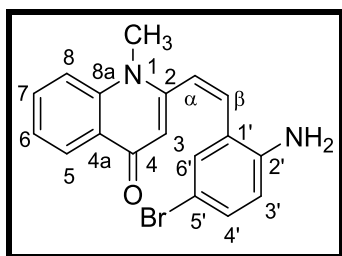
RMN de ^{13}C (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 37,2 (NCH_3); 106,9 (C-3); 115,5 (C-3'); 115,9 (C-5'); 117,5 (C-8); 119,2 (C-1'); 122,2 (C- α); 124,1 (C-4a); 124,3 (C-6); 125,9 (C-5); 126,9 (C-6'); 129,7 (C-4'); 132,2 (C- β); 132,5 (C-7); 140,4 (C-8a); 146,9 (C-2'); 150,3 (C-2); 170,4 (C-4).

EM (ESI $^+$) m/z (%): 355 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}$, 24], 357 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^{81}\text{Br}$, 23], 377 [(M+Na) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}$, 3], 379 [(M+Na) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^{81}\text{Br}$, 3]. **EMAR (ESI $^+$)**

m/z: calculado para C₁₈H₁₆N₂O⁷⁹Br (M+H)⁺: 355,0446; encontrado: 355,0437; calculado para C₁₈H₁₆N₂O⁸¹Br (M+H)⁺: 357,0426; encontrado: 357,0413.

2.6. Síntese da (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona a partir da (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona

A uma solução de (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**258**) (100,0 mg; 0,36 mmol) em AcOH (5 mL) adicionou-se PTT (1,0 equiv; 136,0 mg; 0,36 mmol). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio durante 2 horas. Após este período, verteu-se a mistura reacional sobre uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL) para neutralizar o meio reacional, mantendo a mistura em agitação. Seguidamente filtrou-se o precipitado e purificou-se por cromatografia em camada fina de sílica gel usando como eluente diclorometano/acetona (4,5:0,5). Deste modo obteve-se a (Z)-2-[2-(2-amino-5-bromofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (**260**) (15,3 mg; 12%).



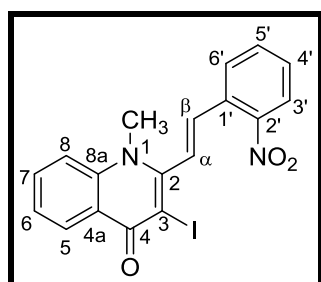
(Z)-2-[2-(2-Amino-5-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (260): 15,3 mg; 12%; **aspeto:** sólido amarelo.

RMN de ¹H (500,13 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,76 (s, 3H, NCH₃); 5,51 (s, 2H, NH₂); 5,86 (s, 1H, H-3); 6,64 (d, 1H, *J* 8,6 Hz, H-3'); 6,72 (d, 1H, *J* 11,9 Hz, H-α); 6,77 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-6'); 6,88 (d, 1H, *J* 11,9 Hz, H-β); 7,06 (dd, 1H, *J* 8,6 e 2,3 Hz, H-4'); 7,41 (ddd, 1H, *J* 7,9; 7,4 e 1,3 Hz, H-6); 7,76 (ddd, 1H, *J* 8,7; 7,4 e 1,4 Hz, H-7); 7,79 (d, 1H, *J* 8,7 Hz, H-8); 8,14 (dd, 1H, *J* 7,9 e 1,4 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (125,77 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 35,9 (NCH₃); 106,0 (C-5'); 109,7 (C-3); 116,9 (C-8); 117,2 (C-3'); 121,2 (C-1'); 123,3 (C-6); 124,3 (C-α); 125,3 (C-5); 126,1 (C-4a); 130,4 (C-6'); 131,1 (C-β); 131,5 (C-4'); 132,1 (C-7); 141,3 (C-8a); 146,3 (C-2'); 151,0 (C-2); 175,5 (C-4).

2.7. Síntese da (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona

A uma solução de (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) (100,0 mg; 0,33 mmol) em acetonitrilo (8 mL) adicionou-se I₂ (1,1 equiv; 91,1 mg; 0,36 mmol) e CAN (0,1 equiv; 17,9 mg; 0,033 mmol). A mistura reacional foi mantida em refluxo, em permanente agitação, a uma temperatura de 85°C e sob atmosfera de nitrogénio durante 3 horas. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio (25 mL), mantendo a mistura em agitação. Seguidamente, filtrou-se o precipitado formado e o filtrado obtido foi extraído com clorofórmio (2 x 25mL) e acetato de etilo (1 x 25 mL). As fases orgânicas obtidas e o precipitado dissolvido em acetato de etilo foram secos através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado à secura, obtendo-se a (*E*)-3-iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**264b**) sob a forma de um sólido castanho (101,3 mg; 71%).



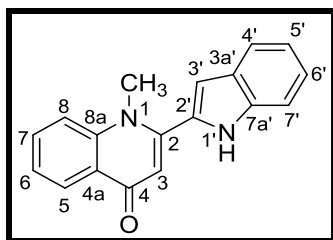
(*E*)-3-Iodo-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (264b**):** 101,3 mg; 71%; **p.f.**=213-218 °C;
aspeto: sólido castanho.

RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4,11 (s, 3H, NCH₃); (7,00 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H- α); 7,18 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H- β); 7,47 (ddd, 1H, *J* 8,0; 7,0 e 1,0 Hz, H-6); 7,57-7,63 (m, 2H, H-5', H-6'); 7,73-7,83 (m, 2H, H-4', H-7); 7,97 (dd, 1H, *J* 6,8 e 1,0 Hz, H-8); 8,17 (dd, 1H, *J* 8,2 e 1,2 Hz, H-3'); 8,52 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,2 Hz, H-5).

EM (ESI+) m/z (%): 433 [(M+H)⁺, 100]; 455 [(M+Na)⁺, 9].

2.8. Síntese da 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona a partir da (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona

A uma solução de (*E*)-1-metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**257**) (50,0 mg; 0,16 mmol) em *o*-diclorobenzeno (3 mL), adicionou-se PPh₃ (2 equiv; 86,0 mg; 0,32 mmol). A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 180 °C com agitação durante 20 horas sob atmosfera de nitrogénio e após este período foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como primeiro eluente o hexano (a fim de retirar o *o*-diclorobenzeno) e como segundo eluente o diclorometano/acetona (4:1). Evaporou-se o solvente à secura, dissolveu-se o resíduo em diclorometano e fez-se uma nova purificação desta vez através de cromatografia em camada fina preparativa utilizando acetato de etilo/hexano (4:1) como eluente, obtendo-se deste modo a 2-(1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**266**) (7,0 mg; 16%).



2-(1*H*-Indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (266):

7,0 mg; 16%; **aspeto:** sólido branco.

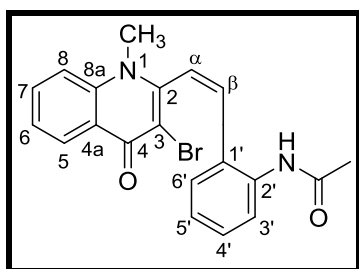
RMN de ¹H (500,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4,40 (s, 3H, NCH₃); 6,38 (s, 1H, H-3'); 6,96 (t, 1H, *J* 8,1 Hz, H-6); 7,11 (t, 1H, *J* 7,6 Hz, H-6'); 7,32 (d, 1H, *J* 7,6 Hz, H-4'); 7,40 (d, 1H, *J* 8,1 Hz, H-8); 7,43 (t, 1H, *J* 7,6 Hz, H-5'); 7,71 (s, 1H, H-3); 7,87-7,91 (m, 3H, H-5,7,7'); 12,0 (s, 1H, NH).

RMN de ¹³C (125,77 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 41,4 (NCH₃); 108,1 (C-3); 110,0 (C-3'); 112,5 (C-8); 117,5 (C-7'); 121,0 (C-6, 3a'); 121,6 (C-4'); 124,7 (C-7); 125,2 (C-6'); 126,9 (C-5'); 127,0 (C-4a); 127,8 (C-2'); 134,8 (C-5); 138,5 (C-7a'); 141,2 (C-8a); 151,6 (C-2); 168,5 (C-4).

EM (ESI⁺) *m/z* (%): 275 [(M+H)⁺, 100]. **EMAR (ESI⁺) *m/z*:** calculado para C₁₈H₁₅N₂O (M+H)⁺: 275,1106; encontrado: 275,1172.

2.9. Síntese da (Z)-N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida

A uma solução de (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) (50,0 mg, 0,14 mmol) em piridina seca (3 mL) adicionou-se cloreto de acetilo (1,1 equiv; 12,1 mg; 0,15 mmol). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio durante 4 dias. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água, acidificou-se a pH \approx 2 e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (3 x 25 mL) e purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente. Deste modo obteve-se a (Z)-N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**) (21,1 mg; 38%).



(Z)-N-{2-[2-(3-Bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}acetamida (**270a**): 21,1 mg; 38%.

RMN de ^1H (500,13 MHz, Acetonitrilo- d_3): δ (ppm) = 2,16 (s, 3H, CH_3 -alifático); 3,70 (s, 3H, NCH_3); 6,70 (d, 1H, J 12,1 Hz, H- α); 6,88 (t, 1H, J 7,5 Hz, H-5'); 6,92 (d, 1H, J 6,5 Hz, H-6'); 7,10 (d, 1H, J 12,1 Hz, H- β); 7,25 (dt, 1H, J 7,6 e 1,5 Hz, H-4'); 7,47 (ddd, 1H, J 8,0; 7,1 e 0,9 Hz, H-6); 7,57 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-3'); 7,61 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-8); 7,75 (ddd, 1H, J 8,7; 7,0 e 1,7 Hz, H-7); 8,09 (s largo, 1H, NH); 8,35 (dd, 1H, J 7,9 e 1,4 Hz, H-5).

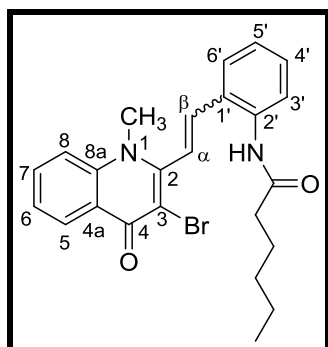
RMN de ^{13}C (125,77 MHz, Acetonitrilo- d_3): δ (ppm) = 23,8 (CH_3 -alifático); 38,2 (NCH_3); 107,8 (C-3); 117,9 (C-8); 125,2 (C-6); 125,6 (C-4a); 125,7 (C- α); 126,2 (C-3'); 126,4 (C-5'); 127,2 (C-5); 128,6 (C-6'); 130,1 (C-4'); 130,4 (C-1'); 133,1 (C- β); 133,4 (C-7); 137,2 (C-8a); 141,9 (C-2'); 150,7 (C-2); 170,0 (C=O); 172,2 (C-4).

EM (ESI $^+$) m/z (%): 397 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}$, 50], 399 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^{81}\text{Br}$, 50], 419 [(M+Na) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}$, 100], 421 [(M+Na) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}$, 94]. **EMAR**

(ESI⁺) *m/z*: calculado para C₂₀H₁₈N₂O₂⁷⁹Br (M+H)⁺: 397,0552; encontrado: 387,0539; calculado para C₂₀H₁₈N₂O₂⁷⁹Br (M+H)⁺: 399,0531; encontrado: 399,0515.

2.10. Síntese da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida

A uma solução de (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**259a**) (100,0 mg, 0,28 mmol) em piridina seca (6 mL), adicionou-se cloreto de hexanoílo (1,1 equiv; 41,7 mg; 0,31 mmol). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio durante 20 horas. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água, acidificou-se a pH 2 e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (3 x 25 mL) e purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando acetato de etilo/hexano (3:2) como eluente. Deste modo obteve-se a (*E*)-*N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) (44,4 mg; 35%).



N-{2-[2-(3-Bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**): 44,4 mg; 35%.

RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃), (*E*)-270c: δ (ppm) = 0,82 (t, 3H, *J* 6,9 Hz, CH₃-alifático); 1,25-1,43 (m, 6H, 3 x CH₂-alifáticos); 1,63-1,75 (m, 2H, CH₂-alifático); 3,72 (s, 3 H, NCH₃); 6,74 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H- α); 7,17-7,41 (m, 5H, H- β , 6,8,4',5'); 7,51 (t, 1H, *J* 7,5 Hz, H-7); 7,62 (d, 1H, *J* 7,7 Hz, H-6'); 7,98 (d, 1H, *J* 8,1 Hz, H-3'); 8,27 (d, 1H, *J* 7,9 Hz, H-5); 9,18 (s, 1 H, NH). (*Z*)-270c: δ (ppm)= 0,87-0,94 (m, 3H, CH₃-alifático); 1,25-1,43 (m, 2H, CH₂-alifático); 2,32 (t, 2H, *J* 7,5 Hz, CH₂-alifático); 2,45 (t, 2H, *J* 7,3 Hz, CH₂-alifático); 3,62 (s, 3 H, NCH₃); 6,54 (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H- α); 6,94 (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H- β); 7,90 (s, 1 H, NH); 8,42 (dd, 1 H, *J* 8,0 e 1,3 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (125,77 MHz, CDCl₃), (*E*)-270c: δ (ppm)= 14,0 (CH₃- alifático); 22,5 (CH₂-alifático); 25,6 (CH₂-alifático); 31,5 (CH₂-alifático); 33,9 (CH₂-alifático); 38,7 (NCH₃);

108,3 (C-3); 118,2 (C-8); 122,8 (C- α); 124,0 (C-6); 124,8 (C-3'); 125,1 (C-5'); 126,0 (C-6'); 126,5 (C-5); 127,7 (C-1'); 130,0 (C-4'); 132,4 (C-7); 136,9 (C- β); 140,4 (C-8a); 150,0 (C-2); 171,7 (C-4); 173,4 (C=O). **(Z)-270c:** δ (ppm)= 14,0 (CH₃- alifático); 22,3 (CH₂-alifático); 24,6 (CH₂-alifático); 31,0 (CH₂-alifático); 33,9 (CH₂-alifático); 37,2 (NCH₃); 107,8 (C-3); 116,2 (C-8); 124,4 (C- α); 127,0 (C-5); 132,5 (C- β); 140,5 (C-8a); 149,0 (C-2).

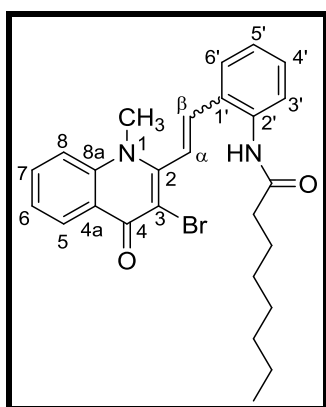
RMN de ¹H (300,13 MHz, Acetona-d₆), (Z)-270c: δ (ppm)= 0,94 (t, 3H, *J* 7,0 Hz, CH₃-alifático); 1,30-1,43 (m, 4H, 2 x CH₂-alifáticos); 1,73-1,78 (m, 2H, CH₂-alifático); 2,49 (t, 2 H, *J* 7,4 Hz, CH₂-alifático); 3,76 (s, 3H, NCH₃); 6,74 (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H- α); 6,87 (t, 1H, *J* 7,5 Hz, H-5'); 6,94 (dd, 1H, *J* 7,5 e 1,6 Hz, H-6'); 7,16 (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H- β); 7,24 (dt, 1H, *J* 7,5 e 1,6 Hz, H-4'); 7,46 (ddd, 1H, *J* 8,0; 6,9 e 1,0 Hz, H-6); 7,61-7,64 (m, 1H, H-3'); 7,65 (d, 1H, *J* 8,7 Hz, H-8); 7,74 (ddd, 1H, *J* 8,7; 6,9 e 1,5 Hz, H-7); 8,36 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,5 Hz, H-5); 9,00 (s, 1 H, NH).

RMN de ¹³C (75,47 MHz, Acetona-d₆), (Z)-270c: δ (ppm)= 14,3 (CH₃- alifático); 23,1 (CH₂- alifático); 26,0 (CH₂-alifático); 32,2 (CH₂-alifático); 37,1 (CH₂-alifático); 37,9 (NCH₃); 108,0 (C-3); 117,8 (C-8); 124,8 (C-6); 125,2 (C- α), 125,6 (C-4a), 126,0 (C-5'); 126,1 (C-3'); 127,2 (C-5); 128,2 (C-6'); 129,9 (C-4'); 130,4 (C-1'); 132,9 (C- β); 133,2 (C-7); 137,6 (C-2'), 141,8 (C-8a); 150,3 (C-2); 171,6 (C-4); 172,5 (C=O).

EM (ESI⁺) *m/z* (%): 453 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₆N₂O₂⁷⁹Br, 100], 455 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₆N₂O₂⁸¹Br, 97], 475 [(M+Na)⁺, C₂₄H₂₆N₂O₂⁷⁹Br, 93], 477 [(M+Na)⁺, C₂₄H₂₆N₂O₂⁷⁹Br, 91]. **EMAR (ESI⁺) *m/z*:** calculado para C₂₄H₂₆N₂O₂⁷⁹Br (M+H)⁺: 453,1178; encontrado: 453,1166; calculado para C₂₄H₂₆N₂O₂⁸¹Br (M+H)⁺: 455,1157; encontrado: 455,1140.

2.11. Síntese da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}octanamida

A uma solução de (*Z*)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **259a** (50,0 mg; 0,14 mmol) em piridina (3 mL) adicionou-se cloreto de acetilo (1,1 equiv; 25,2 mg; 0,15 mmol). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio durante 4 dias. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água e acidificou-se a pH 2 e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (3 x 25 mL) e purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando acetato de etilo/hexano (3:2) como eluente. Deste modo obteve-se a *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}octanamida (**270d**) (21,6 mg; 32%).



N-{2-[2-(3-Bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}octanamida (**270d**): 21,6 mg; 32%.

RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃), (*E*)-270d: δ (ppm) = 0,80 (t, 3H, *J* 6,8 Hz, CH₃-alifático); 1,18-1,43 (m, CH₂-alifáticos); 1,60-1,74 (m, CH₂-alifáticos); 2,56 (t, 2 H, *J* 7,5 Hz, CH₂-alifático); 3,72 (s, 3H, NCH₃); 6,74 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H- α); 7,17 (d, 1H, *J* 8,6 Hz, H-8); 7,17-7,41 (m, 3H, H-5', 6, 4'); 7,36 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H- β); 7,50 (ddd, 1H, *J* 8,6; 6,5 e 1,2 Hz, H-7); 7,62 (d, 1H, *J* 7,9, H-6'); 7,99 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-3'); 8,28 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,2 Hz, H-5); 9,17 (s, 1 H, NH). **(*Z*)-270d:** δ (ppm) = 0,85-0,92 (m, 3H, CH₃-alifático); 2,33 (t, 2H, *J* 7,5 Hz, CH₂-alifático); 2,44 (t, *J* 7,4 Hz, CH₂-alifático); 3,65 (s, 3H, NCH₃); 6,54 (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H- α); 7,82 (s, 1H, NH); 8,43 (dd, 1H, *J* 8,1 e 1,5 Hz, H-5).

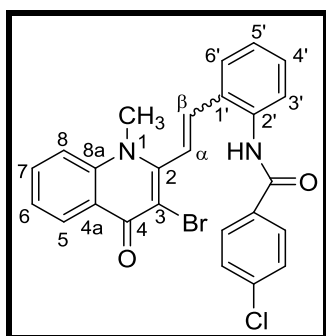
RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3), (E)-270d: δ (ppm)= 14,1 (CH_3 - alifático); 22,6 (CH_2 -alifático); 26,0 (CH_2 -alifático); 29,1 e 29,3 (CH_2 -alifáticos); 31,7 (CH_2 -alifático); 37,2 (CH_2 -alifático); 38,7 (NCH_3); 108,3 (C-3); 116,2 (C-8); 122,8 (C- α); 124,0 (C-4a,6); 124,8 (C-3'); 125,0 (C-5'), 126,0 (C-6'); 126,4 (C-5); 127,6 (C-1'); 130,0 (C-4'); 132,4 (C-7); 136,7 (C-2'); 136,9 (C- β); 140,4 (C-8a); 150,0 (C-2); 171,6 (C-4); 173,4 (C=O).

(Z)-270d: δ (ppm)= 14,1 (CH_3 - alifático); 37,3 (NCH_3); 107,5 (C-3); 140,5 (C-8a); 171,7 (C-4); 177,2 (C=O).

EM (ESI^+) m/z (%): 481 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}, 32]$, 483 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2^{81}\text{Br}, 31]$, 503 $[(\text{M}+\text{Na})^+, \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}, 25]$, 505 $[(\text{M}+\text{Na})^+, \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2^{81}\text{Br}, 25]$. **EMAR (ESI^+) m/z :** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br} (\text{M}+\text{H})^+$: 481,1491; encontrado: 481,1470; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2^{81}\text{Br} (\text{M}+\text{H})^+$: 483,1470; encontrado: 483,1446.

2.12. Síntese da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-4-clorobenzamida

A uma solução de (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **259a** (50,0 mg; 0,14 mmol) em piridina seca (3 mL) adicionou-se cloreto de 4-clorobenzoilo (1,1 equiv; 27,1 mg; 0,15 mmol). A mistura reacional foi mantida em permanente agitação e sob atmosfera de nitrogénio, primeiramente à temperatura ambiente durante 20 horas, seguidamente à temperatura de 40°C durante 22 horas e por fim a 80°C durante 4 dias. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água, acidificou-se a pH 2 e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (3 x 25mL) e purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando acetato de etilo/hexano (3:2) como eluente. Deste modo obteve-se a *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-4-clorobenzamida (**270e**) (15,2 mg; 22%).



N-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-4-clorobenzamida (**270e**): 15,2 mg; 22%.

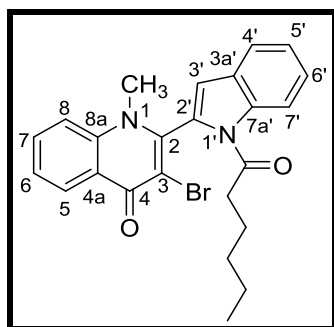
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3), (Z)-270e: δ (ppm) = 3,76 (s, 3 H, NCH_3); 6,61 (d, 1 H, J 12,2 Hz, H- α); 7,01 (d, 1 H, J 12,2 Hz, H- β); 6,84-6,93 e 7,22-7,92 (m, 11 H, H-6,7,8,4',5',6', 2'',3'',4'',5'',6''); 8,34 (s, 1 H, NH); 8,48 (dd, 1 H, J 8,3 e 1,5 Hz, H-5).

(E)-270e: δ (ppm) = 3,86 (s, 3 H, NCH_3); 6,84-6,93 e 7,10-7,92 (m, 13 H, H- α , β , 6,7,8,4',5',6', 2'',3'',4'',5'',6''); 8,27 (dd, 1 H, J 7,5 e 1,4 Hz, H-5); 9,06 (s, 1 H, NH).

RMN de ^{13}C (125,77 MHz, CDCl_3), (Z)-270e: δ (ppm) = 37,7 (NCH_3); 107,8 (C-3); 116,2 (C-8); 124,0 (C-4a); 124,6 (C-6); 124,6 (C- α); 126,6 (C-6'); 127,3 (C-5); 127,8 (C-5'); 129,1 (C-2'',3'',5'',6''); 130,0 (C-4'); 132,4 (C- β); 132,7 (C-7); 136,6 (C-2'); 140,6 (C-8a); 148,5 (C-2); 165,4 (C=O); 171,8 (C-4). **(E)-270e:** δ (ppm) = 37,8 (NCH_3); 125,8; 126,4; 127,0 (C-5); 128,9; 129,2; 129,8; 130,2; 135,0; 138,5; 166,0 (C=O); 171,8 (C-4).

2.13. Síntese da 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona a partir da *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida

A uma solução de *N*-{2-[2-(3-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-il)vinil]fenil}-hexanamida (**270c**) (28,0 mg; 0,06 mmol) em tolueno (6 mL), adicionou-se CuI (0,20 equiv; 2,3 mg; 0,012 mmol) e DMEDA (0,40 equiv; 2,2 mg; 0,024 mmol). A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 120 °C com agitação durante 5 dias. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com clorofórmio (2 x 25 mL) e purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando diclorometano/acetona (4,5:0,5) como eluente obtendo-se, deste modo, a 3-bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**272c**) (7,0 mg; 26%).



3-Bromo-2-(1-hexanoil-1*H*-indol-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (272c**):** 7,0 mg; 26%.

RMN de ^1H (300,13 MHz, Acetona- d_6): δ (ppm)= 0,83 (t, 3H, J 7,1 Hz, CH_3 -alifático); 1,27-1,33 (m, CH_2 -alifático); 1,91-1,96 (m, CH_2 -alifático); 2,82-2,86 (m, CH_2 -alifático); 3,37 (s, 3H, NCH_3); 7,56 (ddd, 1 H, J 8,1; 6,3 e 1,8 Hz, H-6); 7,68 (ddd, 1 H, J 8,1; 6,9 e 1,1 Hz, H-5'); 7,84-7,93 (m, 3 H, H-6', 7,8); 8,04 (dd, 1 H, J 8,1 e 1,2 Hz, H-4'); 8,14 (d, 1 H, J 8,7 Hz, H-7'); 8,39 (s, 1 H, H-3'); 8,46 (ddd, 1 H, J 8,1; 1,5 e 0,6 Hz, H-5).

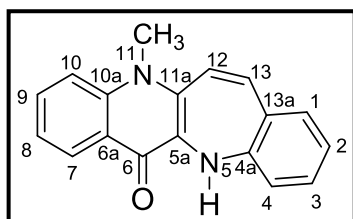
RMN de ^{13}C (75,47 MHz, Acetona- d_6): δ (ppm)= 14,2 (CH_3 -alifático); 23,1 (CH_2 -alifático); 27,9 (CH_2 -alifático); 32,4 (CH_2 -alifático); 36,3 (CH_2 -alifático); 38,8 (NCH_3); 117,9 (C-8); 125,2 (C-6); 127,0 (C-2'); 127,4 (C-5); 127,5 (C-3a'); 129,0 (C-4', 10); 129,8 (C-7'); 131,4 (C-6'); 133,5 (C-7); 137,5 (C-3'); 141,9 (C-8a); 149,0 (C-7a); 156,5 (C-2); 159,4 (C-4); 167,8 (C=O).

2.14. Síntese da 11-metil-5H-benzo[6,7]azepino[3,2-b]quinolin-6(11H)-ona

Método A: A uma solução de (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**) (50,0 mg; 0,14 mmol) em THF seco (15 mL) adicionou-se acetato de paládio(II) [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] (0,049 equiv; 1,6 mg; 0,007 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (0,079 equiv; 6,9 mg; 0,001 mmol) e *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) (2 equiv; 28,8 mg; 0,28 mmol). A mistura reacional foi mantida a uma temperatura de 80 °C durante 24 horas com agitação constante e sob atmosfera de nitrogénio. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (2 \times 25 mL) e purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando como eluente uma mistura de diclorometano/acetona (4,5:0,5), tendo-se isolado o composto pretendido (**265**) (6,3 mg; 16%).

Método B: A uma solução de (Z)-2-[2-(2-aminofenil)vinil]-3-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**259a**) (27,0 mg; 0,08 mmol) em NMP (5 mL) adicionou-se acetato de paládio(II) [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] (0,07 equiv; 1,2 mg; 0,005 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (0,11 equiv; 5,2 mg; 0,008 mmol) e *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) (2 equiv; 15,5 mg; 0,15 mmol). A mistura reacional foi mantida a uma temperatura de 160 °C durante 6 horas com agitação constante e sob atmosfera de nitrogénio. Após terminar a reação, verteu-se a mistura reacional sobre água e de seguida a fase orgânica da solução foi extraída com acetato de etilo (2 \times 25 mL) e purificada por cromatografia em coluna de

sílica gel utilizando como eluente diclorometano/acetona (4,5:0,5), tendo-se isolado o composto pretendido (**265**) (9,4 mg; 24%).



11-metil-5H-benzo[6,7]azepino[3,2-b]quinolin-

6(11H)-ona (265): método A: 6,3 mg; 16%; método B:

9,4 mg; 24%

RMN de ^1H (500,13 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 3,04 (s, 3 H, NCH_3); 6,59 (ddd, 1 H, J 7,9; 7,2 e 0,8 Hz, H-8); 6,88 (d, 1 H, J 8,5 Hz, H-10); 7,40 (dd, 1 H, J 7,5 e 1,5 Hz, H-1); 7,47 (ddd, 1 H, J 8,6; 7,2 e 1,5 Hz, H-3); 7,82 (ddd, 1 H, J 7,5; 7,2 e 1,0 Hz, H-2); 7,86 (d, 1 H, J 8,4 Hz, H-12); 7,98 (ddd, 1 H, J 8,5; 7,2 e 1,4 Hz, H-9); 8,05 (d, 1 H, J 7,9 Hz, H-7); 8,64 (d, 1 H, J 8,4 Hz, H-13); 8,88 (d, 1 H, J 8,6 Hz, H-4).

RMN de ^{13}C (125,77 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 30,0 (NCH_3); 112,5 (C-10); 115,2 (C-8); 116,0 (C-6a); 120,7 (C-12); 126,3 (C-13a,4); 127,9 (C-7, 11a); 128,5 (C-5a); 129,6 (C-2); 133,2 (C-9); 135,1 (C-1); 136,8 (C-3); 141,7 (C-13, 10a); 153,2 (C-4a).

3. BIBLIOGRAFIA

- ¹ G. Y. Leshner, E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey e R. P. Brundage, *Arch. Dis. Child.* **1962**, 5, 1063.
- ² J. A. Joule, K. Mills, "Heterocyclic Chemistry", 4^a Ed., *Blackwell Publishing*, **2000**, 63.
- ³ Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos- Tradução Portuguesa nas Variantes Europeia e Americana, Lidel.- Edições técnicas Lda, **2010**, 160.
- ⁴ A. Tomé, *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*, Escolar Editora, **2010**, 152.
- ⁵ (a) V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2010**, 2565; (b) P. K. Tarus, P. H. Coombes, N. R. Crouch, D. A. Mulholland, B. Moodley, *Phytochemistry*, **2005**, 66, 703; (c) J. D. Wansi, J. Wandu, L. M. Meva'a, A. F. K. Waffo, R. Ranjit, S. N. Khan, A. Asma, C. M. Iqbal, M.-C. Lallemand, F. Tilleguin, Z. F. Tanee, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 292; (d) S. Kumar, K. Raj, P. Khare, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **2009**, 48, 291.
- ⁶ A. I. S. Almeida, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2012**, 889.
- ⁷ P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products- A Biosynthetic Approach*, 3^a Ed., West Sussex: John Wiley & Sons, **2010**, 395.
- ⁸ M. Adams, A. A. Wube, F. Bucar, R. Bauer, O. Kunert, E. Haslinger, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, 26, 262.
- ⁹ (a) X. H. Han, S. S. Hong, D. Lee, J. J. Lee, M. S. Lee, D.-C. Moon, K. Han, K.-W. Oh, M. K. Lee, J. S. Ro e B. Y. Hwang, *Arch. Pharm. Res.* **2007**, 30, 397; (b) M. K. Lee, B.Y. Hwang, S. A. Lee, G. J. Oh, W. H. Choi, S. S. Hong, K. S. Lee e J. S. Ro, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 409.
- ¹⁰ S. Funayama, R. Tanaka, Y. Kumekawa, T. Noshita, T. Mori, T. Kashiwagura, K. Murata, *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 100.
- ¹¹ A. L. Hale, K. M. Meepagala, A. Oliva, G. Aliotta, S. O. Duke, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 3345.
- ¹² A. Oliva, K. M. Meepagala, D. E. Wedge, D. Harries, A. L. Hale, G. Aliotta, S. O. Duke, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 890.
- ¹³ S. C. Hoelzel, E. R. Vieira, S.R. Giacomelli, L. L. Dalcol, N. Zanatta, A. F. Morel, *Phytochemistry*, **2005**, 66, 1163.
- ¹⁴ a) G. M. Nicholas, G. L. Newton, R. C. Fahey, C. A. Bewley, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1543; b) G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, A. Spinella, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2925.

- ¹⁵ W. Zhang, W. K. Liu, C. T. Che, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1009.
- ¹⁶ B. Clark, R. J. Capon, E. Lacey, S. Tennant, J. H. Gill, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1512.
- ¹⁷ (a) S. P. Diggle, P. Cornelis, P. Williams, M. Câmara, *Int. J. Med. Microbiol.* **2006**, *296*, 83; (b) H. Huse, M. Whiteley, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 152.
- ¹⁸ J. G. G. Cabreza, *Estudio de los mecanismos de mutagenesis y potencia mutagénica de quinolonas*, Universitat autònoma de Barcelona, Departamento de Genética e Microbiologia, **2004**.
- ¹⁹ F. Van Bambeke, J. M. Michot, J. Van Eldere, P.M. Tulkens, *Clin. Microbiol. Infect.* **2005**, *11*, 256.
- ²⁰ L. A. Mitscher, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559.
- ²¹ a) M. Tsukamura, *Am. Rev. Respir. Dis.* **1985**, *131*, 348; b) R. J. O'Brien, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *168*, 1266; c) Y. L. Janin, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2479.
- ²² A. I. S. Almeida, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2008**, 2593.
- ²³ C. M. Oliphant, G. M. Green, *Am. Fam. Physician*, **2002**, *65*, 455.
- ²⁴ J. A. Abbas, R. K. Stuart, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2012**, *21*, 1223.
- ²⁵ S. Pasquini, A. Ligresti, C. Mugnaini, T. Semeraro, L. Cicione, M. De Rosa, F. Guida, L. Luongo, M. De Chiaro, M. G. Cascio, D. Bolognini, P. Marini, R. Pertwee, S. Maione, V. Di Marzo, F. Corelli, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5915.
- ²⁶ R. Schaumann, A. C. Rodloff, *Anti-Inf. Med. Chem.*, **2007**, *6*, 49.
- ²⁷ M. I. Andersson, A. P. MacGowan, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2003**, *51*, 1.
- ²⁸ R. Albrecht, *Prog. Drug Res.*, **1977**, *21*, 9.
- ²⁹ R. C. Moellering Jr, *Chemotherapy*, **1996**, *42*, 54.
- ³⁰ S. Radl, *Arch. Pharm. Res.*, **1996**, *329*, 115.
- ³¹ S. L. Dax, *Antibacterial Chemotherapeutic Agents*, 1^a ed., Pensilvânia, Blackie Academic & Professional, **1997**, 299.
- ³² R. Taléns-Visconti, T. M. Garrigues, E. Cantón, *Rev. Esp. Quimioter.*, **2002**, *15*, 313.
- ³³ D. C. Hooper, J. S. Wolfson, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1985**, *28*, 716.
- ³⁴ J. P. Monk, D. M. Campoli-Richards, *Drugs*, **1987**, *33*, 346.
- ³⁵ P. Ball, A. Fernald, G. Tillotson, *Exp. Opin. Investig. Drugs*, **1998**, *7*, 761.

- ³⁶ G. S. Tillotson, *J. Med. Microbiol.*, **1996**, *44*, 320.
- ³⁷ J. S. Wolfson, D. C. Hoper, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1985**, *28*, 581.
- ³⁸ H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura, *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 1358.
- ³⁹ F. Van Bambeke, J. M. Michot, J. Van Eldere, P. M. Tulkens, *Clin. Microb. Infect.*, **2005**, *11*, 256.
- ⁴⁰ (a) M. G. Ferlin, L. Dalla Via, O. M. Gia, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 771; (b) M. G. Ferlin, G. Chiarello, C. Marzano, S. Mobilio, F. Carlassare, F. Baccichetti, *Farmaco*, **1995**, *2*, 91.
- ⁴¹ (a) J. J. Li, *Conrad-Limpach Reaction in Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 2^a ed., Berlin, **2003**, 81; (b) S. Niementowski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, *27*, 1394.
- ⁴² A. A. Boteva, O. P. Krasnykh, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2009**, *45*, 757.
- ⁴³ S. Torri, H. Okumoto, L. H. Xu, M. Sadakane, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6773.
- ⁴⁴ V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 373.
- ⁴⁵ J. Tois, M. Vahermo, A. Koskinen, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 735.
- ⁴⁶ C. Mitsos, A. Zografos, O. Iggleksi-Markopoulou, *Chem. Pharm. Bull*, **2000**, *48*, 211.
- ⁴⁷ S. Tollari, S. Cenini, F. Ragaini, L. Cassar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, *15*, 1741.
- ⁴⁸ C. Beney, M. Hadjeri, A-M. Mariotte, A. Boumendjel, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7037.
- ⁴⁹ M. J. Mphahlele, A. M. El-Nahas, *J. Mol. Struct.*, **2004**, *688*, 129.
- ⁵⁰ R. C. Fuson, D. M. Burness, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1270.
- ⁵¹ Y. Ogata, A. Kawasaki, K. Tsujimura, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 2765.
- ⁵² E. Stern, R. Millet, P. Depreaux, J.- P. Henichart, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9257.
- ⁵³ F. T. Luo, V. K. Ravi, C. Xue, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9365.
- ⁵⁴ M. X. Wang, Y. Liu, Z-T. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2553.
- ⁵⁵ M. Conrad, L. Limpach, *Ber. ó Chem. Ber*, **1891**, *24*, 2990.
- ⁵⁶ D. Zewge, C.-Y. Chen, C. Deer, P.G. Dormer, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4276.

- ⁵⁷ R. C. Elderfield, J. B. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1276.
- ⁵⁸ L.-J. Huang, M.-C. Hsieh, C.-M. Teng, K. H. Lee and S.-C Kuo, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 1657.
- ⁵⁹ V. Cecchetti, A. Fravolini, M. Palumbo, C. Sissi, O. Tabarrini, P. Terni, T. Xin, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4952.
- ⁶⁰ J. Goldsworthy, W. J. Ross, J. P. Verge, US 4390541, **1983**.
- ⁶¹ B.-C. Chen, X. Huang, J. Wang, *Synthesis*, **1987**, 482.
- ⁶² C. P. Jones, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7968.
- ⁶³ a) D. A. P. Camps, *In name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; J. J. Li, E. J. Corey Eds., Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, **2005**, 386.
- ⁶⁴ A. I. S. Almeida, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2010**, 462.
- ⁶⁵ R. S. G. R. Seixas, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2010**, 2257.
- ⁶⁶ A. Coelho, A. El. Maatougui, E. Ravinã, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, *Synlett*, **2006**, 3324.
- ⁶⁷ R. K. Smalley, R. H. Smith, H. Suschitzky, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2309.
- ⁶⁸ P. Traxler, J. Green, H. Mett, U. Séquin, P. Furet, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1018.
- ⁶⁹ G. H. Jin, S. K. Ha, H. M. Park, B. Kang, S. Y. Kim, H.-D. Kim, J.-H. Ryu, R. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4092.
- ⁷⁰ C. Praveen, K. Parthasarathy, P. T. Perumal, *Synlett*, **2010**, 1635.
- ⁷¹ J. Pinto, V. L. M. Silva, A. M. G. Silva, L. M. N. B. F. Santos, A. M. S. Silva, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 6649.
- ⁷² C. Mugnaini, C. Falciani, M. De Rosa, A. Brizzi, S. Pasquini, F. Corelli, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 5776.
- ⁷³ a) <http://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit3/701.shtm> (consulta a 12 de Novembro de 2014), b) T. Zhao, B. Xu, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 212.
- ⁷⁴ C.-X. Wei, W. Zhang, Z.-S. Quan, R.-B. Han, R.-S. Jiang, F.-Y. Piao, *Drug Des. Discov. Lett.*, **2009**, 6, 548.
- ⁷⁵ F. M. Rivas, J. P. Stables, L. Murphree, R. V. Edwankar, C. R. Edwankar, S. Huang, H. D. Jain, H. Zhou, S. Majumder, S. Sankar, B. L. Roth, J. Ramerstorfer, R. Furtmuller, W. Sieghart, J. M. Cook, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 1795.

- ⁷⁶ J. B. Bariwal, K. D. Upadhyay, A. T. Manvar, J. C. Trivedi, J. S. Singh, K. S. Jain, A. K. Shah, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 2279.
- ⁷⁷ I. Im, T. R. Webb, Y. D. Gong, J.-I. Kim, Y.-C. Kim, *J. Comb. Chem.*, **2004**, *2*, 207.
- ⁷⁸ a) K. Hino, Y. Nagai, H. Uno, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2386. b) B. R. Vogt, U. S. Patent 3 985731, 1976; *Chem. Abstr.*, **1977**, *86*, 55304.
- ⁷⁹ J. R. Heys, S. G. Senderoff, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4702.
- ⁸⁰ H. Ishibashi, T. Kobayashi, S. Nakashima, O. Tamura, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9022.
- ⁸¹ N. Toda, K. Tago, S. Marumoto, K. Takami, M. Ori, N. Yamada, K. Koyama, S. Naruto, K. Abe, R. Yamazaki, T. Hara, A. Aoyagi, Y. Abe, T. Kaneko, and H. Kogen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4389.
- ⁸² M. Kawase, S. Saito, N. Motohashi, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2000**, *14*, 193.
- ⁸³ J. E. Giering, T. A. Davidson, B. V. Shetty, A. P. Truant, Narcotic antagonists, In: M. C. Braude, L. S. Harris, E. L. May, J. P. Smith, J. E. Villarreal, editors. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, New York: Raven Press, 1974, *8*, 167.
- ⁸⁴ M. Isaac, *Drugs Future*, **2001**, *26*, 383.
- ⁸⁵ B. L. Roth, D. A. Shapiro, *Exp. Opin. Ther. Targets*, **2001**, *5*, 685.
- ⁸⁶ M. J. Bishop, B. M. Nilsson, *Exp. Opin. Ther. Patents*, **2003**, *13*, 1691.
- ⁸⁷ B. M. Smith, J. M. Smith, J. H. Tsai, J. A. Schultz, C. A. Gilson, S. A. Estrada, R. R. Chen, D. M. Park, E. B. Prieto, C. S. Gallardo, D. Sengupta, W. J. Thomsen, H. R. Saldana, K. T. Whelan, F. Menzaghi, R. R. Webb, and N. R. A. Beeley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 1467.
- ⁸⁸ E.-C. Elliott, E. R. Bowkett, J. L. Maggs, J. Bacsa, B.K. Park, S. L. Regan, P. M. O'Neill, A. V. Stachulski, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5592.
- ⁸⁹ The Meck Index, 13^a ed., Merck & Co.: Boca Raton, 2001, 298; W. Schindler (Geigy AG) US Patent 2, 948, 718, 1960.
- ⁹⁰ Y. Wu, J. P. Sanderson, J. Farrell, N. S. Drummond, A. Hanson, E. Bowkett, N. Berry, A. V. Stachulsky, S. E. Clarke, W. J. Pichler, M. Pirmohamed, B. K. Park, D. J. Naisbitt, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2006**, *118*, 233.
- ⁹¹ P. Morgan, J. L. Maggs, P. C. Bulman-Page, F. Hussain, B. K. Park, *Biochem Pharmacol.*, **1992**, *43*, 985.
- ⁹² (a) P. Onali, S. Dedoni, M. C. Olianias, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2010**, *332*, 255; (b) M. Frankowska, A. Golda, K. Wydra, P. Gruca, M. Papp, M. Filip, *Eur. J.*

- Pharmacol.*, **2010**, 627, 142; (c) W. Schindler, F. Haeffliger, *Helv. Chim. Acta*, **1954**, 37, 472; (d) A. M. Jeannotte, J. G. McCarthy, E. E. Redei, A. Sidhu, *Neurosci. Lett.*, **2009**, 467, 86; e) A. Kumar, R. Garg, V. Gaur, P. Kumar, *Neurosci. Lett.*, **2009**, 467, 72.
- ⁹³ S. M. Grant, D. Faulds, *Drugs*, **1992**, 43, 873.
- ⁹⁴ O. Levy, M. Erez, D. Varon, E. Keinan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2921.
- ⁹⁵ M. Manoach, D. Varon, M. Neuman, H. Netz, *Heart Vessels*, **1987**, 3, 80.
- ⁹⁶ P. Linsell-Nitschke, A. R. Tall, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 193.
- ⁹⁷ T. M. Willson, P. J. Brown, D. D. Sternbach, B. R. Henke, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 527.
- ⁹⁸ A. L. Christopher, M. Ratcliffe, L. Stein, M. Furber, S. Botterell, D. Laughton, W. Tomlinson, R. Weaver, K. Chohan, A. Walding, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 531.
- ⁹⁹ G. Schluter, W. Meise, *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 833.
- ¹⁰⁰ R. R. Wittekind, S. Lazarus, *J. Heterocycl. Chem.*, **1971**, 8, 495.
- ¹⁰¹ G. L. Milligan, C. J. Mossman, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 10449.
- ¹⁰² T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, T. Kohagizawa, T. Nakamura, *Yakugaku Zasshi*, **1977**, 97, 1353; *Chem. Abstr.*, **1978**, 88, 152394.
- ¹⁰³ A. R. Katrizky, R. Maimait, Y.-J. Xu, R. G. Akhmedova, *Synthesis*, **2002**, 5, 601.
- ¹⁰⁴ D. Dumoulin, S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Arkivoc*, **2010**, 195.
- ¹⁰⁵ A. Kamimura, M. So, T. Kuratani, K. Matsuura, M. Inui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 3193.
- ¹⁰⁶ I. Shimada, K. Maeno, Y. Kondoh, H. Kaku, K. Sugawara, Y. Kimura, K.-I. Hatanaka, Y. Naitou, F. Wanibuchi, S. Sakamoto, S.-I. Tsukamoto, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 3309.
- ¹⁰⁷ G. M. Coppola, *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 1249.
- ¹⁰⁸ G. P. Tokmakov, I. I. Grandberg, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 2091.
- ¹⁰⁹ A. Emmerling, *J. Org. Chem.*, **1869**, 2, 79.
- ¹¹⁰ S. Samala, R. K. Arigela, R. Kant, B. Kundu, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 2491.
- ¹¹¹ C. Won, X. Shen, K. Mashiguchi, Z. Zheng, X. Dai, Y. Cheng, H. Kasahara, Y. Kamiya, J. Chory, Y. Zhao, *Prot. Natl. Sci. U.S.A*, **2011**, 108, 18518.

- 112 M. Z. Zhang, N. Mulholland, D. Beattie, D. Irwin, Y.C. Gu, Q. Chen, G.F. Yang, J. Clough, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 63, 22.
- 113 S. N. Young, *J. Psychiatry Neurosci.*, **2007**, 32, 394.
- 114 L. B. Diss, S. D. Robinson, Y. Wu, S. Fidalgo, M.S. Yeoman, B.A. Patel, *ACS Chem. Neurosci.*, **2013**, 4, 879.
- 115 J. V. Higdon, B. Delage, D. E. Williams, R. H. Dashwood, *Pharmacol. Res.*, **2007**, 55, 224.
- 116 E. G. Rogan, *In Vivo*, **2006**, 20, 221.
- 117 Y. S. Kim, J. A. Milner, *J. Nutr. Biochem.*, **2005**, 16, 65.
- 118 B. Biersack, R. Schobert, *Curr. Drug Targets*, **2012**, 13, 1705.
- 109 N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules*, **2013**, 18, 6620.
- 120 R. E. Dolle, K. H. Nelson Jr., *J. Comb. Chem.*, **1999**, 1, 235.
- 121 R. G. Franzen, *J. Comb. Chem.*, **2000**, 2, 195.
- 122 R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.*, **2001**, 3, 477.
- 123 R. Dhani, A. Avinash, S. K. Salenaagina, M. V. Saicharan Teja, P. Masthanaiah, P. Raja Rathnam, V. Chandana silpa, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, 3, 519.
- 124 W. G. W. Kurz, K. B. Chatson, F. Constabel, J. P. Kutney, L. S. L. Choi, P. Jtalodziejczyk, S. K. Sleight, K. L. Stuart, B. R. Worth, *Planta Med.*, **1981**, 42, 22.
- 125 F.-E. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 4671.
- 126 M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 89, 421.
- 127 D. L. Romero, R. A. Olmsted, T. J. Poel, R. A. Morge, C. Biles, B. J. Keiser, L. A. Kopta, J. M. Friis, J. D. Hosley, K. J. Stefanski, D. G. Wishka, D. B. Evans, J. Morris, R. G. Stehle, S. K. Sharma, Y. Yagi, R. L. Voorman, W. J. Adams, W. G. Tarpley, R. C. Thomas, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3769.
- 128 S. H. Ferreira, S. Moncada, J. R. Vane, *Nat. New Biol.*, **1971**, 231, 237.
- 129 K. E. Andersson, *Pharmacol. Rev.*, **2001**, 53, 417.
- 130 E. Fischer, F. Jourdan, *Chem. Ber.*, **1883**, 16, 2241.
- 131 B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*; John Wiley & Sons, New York, NY, **1990**.
- 132 D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1993**, 25, 607.

- 133 L. Przheval'skii, L. Y. Kostromina, I. I. Grandberg, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1988**, 24, 709.
- 134 T. J. N. Watson, S. W. Horgan, R. S. Shah, R. A. Farr, R. A. Schnettler, C. R. Nevil Jr, F. J. Weiberth, E. W. Huber, B. M. Baron, M. E. Webster, R. K. Mishra, B. L. Harrison, P. L. Nyce, C. L. Rand, C. T. Goralski, *Org. Process Res.*, **2000**, 4, 477.
- 135 R. R. Phillips, *Org. React.*, **1959**, 10, 143.
- 136 G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2875.
- 137 K. Anderson, J. Perregaard, J. Arnt, J. B. Nielson, M. Begtrup, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4823.
- 138 S. B. Rajur, A. Y. Merwade, L. D. Basanagoudar, *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 421.
- 139 R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7447.
- 140 B. Heath-Brown, P. G. Philpott, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 7185.
- 141 C. Cao, Y. Shi, A. L. Odom, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2853.
- 142 S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6621.
- 143 (a) R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, **1970**; Chapter 3. (b) R. K. Brown, In *Indoles*; W. J. Houlihan, Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1972**; Part 1, Chapter 2.
- 144 A. Reissert, H. Heller, *Chem. Ber.*, **1904**, 37, 4364.
- 145 H. Suzuki, H. Gyoutoku, H. Yokoo, M. Shinba, Y. Sato, H. Yamada, Y. Murakami, *Synlett*, **2000**, 11, 1196.
- 146 S. Katayama, A. Nobuyuki, R. Nagata, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3474.
- 147 (a) W. Dong, L. S. Jimenez, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 2520. (b) Z. Wang, L. S. Jimenez, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 816.
- 148 (a) R.D. Clark, D. B. Repke, *Heterocycles*, **1984**, 22, 195. (b) A. D. Batcho, W. Leimgruber, *Org. Synth.*, **1984**, 63, 214.
- 149 G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, 1, 1045.
- 150 (a) A. D. Batcho, W. Leimgruber, *Org. Synth.*, **1985**, 63, 214. (b) H. Maehr, J. M. Smallheer, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1752.
- 151 M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Jona, T. Honma, H. Morishima, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8009.
- 152 (a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6689. (b) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7652.

- 153 C.-Y. Chen, D. R. Lieberman, L. J. Street, A. R. Guiblin, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 1977.
- 154 (a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2163. (b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313. (c) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 4071. (d) D. Villemin, D. Goussu, *Heterocycles*, **1989**, 29, 1255. (e) V. Kumar, A. A. Dority, E. R. Bacon, B. Singh, G. Y. Leshner, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6995. (f) A. R. Katritzky, J. Li, C. V. Stevens, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3401. (g) J. Soloducho, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2429. (h) T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Iwashita, T. Nagano, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 1305.
- 155 C. E. Castro, R. Havlin, V. K. Honwad, A. Malte, S. Moje, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 6464.
- 156 R. N. Far, R. J. Alabaster, J. Y. L. Chung, B. Craig, J. S. Edwards, A. W. Gibson, G.-J. Ho, G. R. Humphrey, S. A. Johnson, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3503.
- 157 T. Nishikawa, M. Ishikawa, M. Isobe, *Synlett*, **1999**, 123.
- 158 C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chem. Rumania*, **1929**, 11, 37.
- 159 J. B. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 42, 4009.
- 160 V. S. Velezheva, A. G. Kornienko, S. V. Topilin, A. D. Turashev, A. S. Peregodov, P. J. Brennan, *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43, 873.
- 161 M. Kinugawa, H. Arai, H. Nishikawa, A. Sakaguchi, T. Ogasa, S. Tomioka, M. Kasai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1995**, 1, 2677.
- 162 *Preferred IUPAC Names*, Capitulo 6, Publicações IUPAC, Setembro **2004**, p.179; (consulta a 6 de Junho de 2015) Disponível em: [URL:http://old.iupac.org/reports/provisional/abstract04/favre_310305.html#ct](http://old.iupac.org/reports/provisional/abstract04/favre_310305.html#ct)
- 163 J. Rigandy, S. P. Kleyney, *Nomenclature of Organic Chemistry – IUPAC*, Pergamon Press, Oxford, **1979**, 169.
- 164 G. Buchi, R. E. Manning, S. A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 4631.
- 165 A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.*, **2002**, 219, 131; b) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**, 34, 1348.
- 166 J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37, 2046; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3609.
- 167 F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1903**, 36, 2382; b) F. Ullmann, E. Illgen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1914**, 47, 380.
- 168 H. Lin, D. Sun, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2013**, 45, 341.

¹⁶⁹ I. C. F. R. Ferreira, M-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 975.

ANEXO 1: Estruturas dos compostos sintetizados